ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

NovoSeven 1,2 mg (60 KUI) - polvere e solvente per soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

NovoSeven si presenta come polvere e solvente per soluzione iniettabile contenente 1,2 mg di eptacog alfa (attivato) per flaconcino (corrispondente a 60 KUI/flaconcino).
1 KUI equivale a 1000 UI (Unità Internazionali).

Eptacog alfa (attivato) è il fattore VIIa ricombinante della coagulazione con una massa molecolare di circa 50.000 dalton prodotto con cellule renali di criceto neonato (cellule BHK) mediante ingegneria genetica.

Dopo la ricostituzione il prodotto contiene 0,6 mg/ml di eptacog alfa (attivato) quando ricostituito con il solvente.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

NovoSeven è indicato per il trattamento di episodi emorragici e nella prevenzione di sanguinamenti durante gli interventi chirurgici a cui ci si sta sottoponendo o procedure invasive nei seguenti gruppi di pazienti

- in pazienti con emofilia congenita con inibitori verso i fattori VIII o IX della coagulazione > 5 Unità Bethesda (UB)
- in pazienti con emofilia congenita che si prevede possano avere una risposta anamnestica intensa alla somministrazione di fattore VIII o fattore IX
- in pazienti con emofilia acquisita
- in pazienti con deficit del fattore VII congenito
- in pazienti con tromboastenia di Glanzmann con anticorpi verso GP IIb - IIIa e/o HLA e con refrattarietà alla trasfusione piastrinica presente o passata.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato sotto il controllo di un medico esperto nel trattamento dell'emofilia e/o di disordini della coagulazione.

Posologia

Emofilia A o B con inibitori o quando si prevede una risposta anamnestica intensa

Dose
NovoSeven deve essere somministrato il prima possibile dopo l'insorgenza di un episodio emorragico. Si raccomanda una dose iniziale di 90 µg per kg di peso corporeo somministrato in bolo venoso. Dopo la dose iniziale di NovoSeven, ulteriori iniezioni possono essere ripetute. La durata del trattamento e l'intervallo tra le somministrazioni varia a seconda della gravità dell'emorragia, delle procedure invasive o dell'intervento chirurgico eseguito.

Popolazione pediatrica
L'esperienza clinica attuale non giustifica in generale una differenza di dosaggio nei bambini rispetto agli adulti, sebbene la clearance nei bambini sia più rapida che negli adulti. Pertanto, nei pazienti pediatrici possono essere necessarie dosi di rFVIIa più elevate per ottenere concentrazioni plasmatiche simili a quelle dei pazienti adulti (vedere paragrafo 5.2).

Intervallo di somministrazione
Inizialmente ogni 2 - 3 ore per ottenere l'emostasi.
Se è necessario continuare la terapia, una volta raggiunta un'emostasi efficace, l'intervallo di somministrazione può essere aumentato ad ogni 4, 6, 8 o 12 ore per il periodo di tempo in cui il trattamento è indicato.

Episodi emorragici da lievi a moderati (incluso trattamento domiciliare)
L'intervento precoce è risultato essere efficace nel trattamento degli episodi emorragici articolari, muscolari e mucocutanei, da lievi a moderati. Si possono raccomandare due regimi di dosaggio:

1) Da due a tre iniezioni di 90 µg per kg di peso corporeo somministrate ad intervalli di tre ore. Se viene richiesto un trattamento ulteriore, può essere somministrata un'altra dose di 90 µg per kg di peso corporeo.
2) Una singola iniezione di 270 µg per kg di peso corporeo.

La durata del trattamento domiciliare non deve protrarsi oltre le 24 ore. La prosecuzione del trattamento domiciliare può essere considerata solo dopo aver consultato il centro per il trattamento dell'emofilia.

Non vi è esperienza clinica riguardo la somministrazione di una singola dose di 270 µg per kg di peso corporeo in pazienti anziani.

Episodi emorragici gravi
Si consiglia un dosaggio iniziale di 90 µg per kg di peso corporeo che potrebbe essere somministrato durante il trasporto nell'ospedale presso il quale il paziente viene solitamente trattato. La successiva somministrazione varia secondo il tipo e la gravità della emorragia. La frequenza di somministrazione dovrebbe essere inizialmente ogni 2 ore, sino al miglioramento clinico. Se è opportuno prolungare la terapia, l'intervallo fra una somministrazione e l'altra può essere aumentato sino a 3 ore per 1 - 2 giorni. Successivamente, gli intervalli tra le somministrazioni possono essere aumentati a 4, 6, 8 o 12 ore per il periodo di tempo ritenuto idoneo. Una emorragia estesa può essere trattata per 2 - 3 settimane, ma può anche essere ulteriormente prolungata se sussiste una giustificazione clinica.

Procedura invasiva /intervento chirurgico
Un dosaggio iniziale di 90 µg per kg di peso corporeo va somministrato immediatamente prima dell'intervento. La dose va ripetuta dopo 2 ore e in seguito ad intervalli di 2 - 3 ore per le prime 24 - 48 ore, in relazione al tipo di intervento effettuato e allo stato clinico del paziente. Nelle chirurgie maggiori il trattamento dovrebbe protrarsi per 6 - 7 giorni con intervalli fra una dose e l'altra di 2 - 4 ore. Successivamente l'intervallo tra le somministrazioni può essere portato a 6-8 ore per ulteriori 2 settimane di trattamento. Nelle chirurgie maggiori la terapia può essere protratta per un periodo di 2 - 3 settimane fino a completa guarigione chirurgica.

Emofilia acquisita

Dose e intervallo tra le somministrazioni
NovoSeven deve essere somministrato appena possibile dopo l'inizio dell'episodio emorragico. La dose iniziale raccomandata, somministrata per iniezione in bolo endovenoso, è di 90 µg per kg di peso corporeo. Dopo la dose iniziale di NovoSeven, possono essere somministrate ulteriori iniezioni, se richieste. La durata del trattamento e l'intervallo tra le iniezioni dipendono dalla gravità dell'emorragia, dalle procedure invasive o dall'intervento chirurgico effettuato.

L'intervallo iniziale tra le somministrazioni deve essere di 2 - 3 ore. Una volta ottenuta l'emostasi, l'intervallo tra le somministrazioni può essere portato progressivamente a 4, 6, 8 o 12 ore per il periodo di tempo in cui si ritiene che il trattamento sia indicato.

Deficit di fattore VII

Dose, range di dosaggio e intervallo di somministrazione
Il range di dosaggio consigliato per il trattamento di episodi emorragici negli adulti e nei bambini e per la prevenzione dell'emorragia in pazienti sottoposti ad intervento chirurgico o a procedure invasive è di 15 - 30 µg per kg di peso corporeo ogni 4 - 6 ore fino a raggiungere l'emostasi. La dose e la frequenza delle somministrazioni varia da paziente a paziente.

Popolazione pediatrica
Limitate esperienze cliniche nella profilassi a lungo termine sono state raccolte nella popolazione pediatrica al di sotto dei 12 anni di età che presentava un fenotipo clinico grave (vedere paragrafo 5.1)

La dose e la frequenza delle somministrazioni per la profilassi deve basarsi su risposte cliniche e varia da paziente a paziente.

Tromboastenia di Glanzmann

Dose, range di dosaggio e intervallo di somministrazione
Il range di dosaggio consigliato per il trattamento di episodi emorragici e per la prevenzione dei sanguinamenti in pazienti sottoposti ad intervento chirurgico o a procedure invasive è di 90 µg (range 80 - 120 µg) per kg di peso corporeo, con intervalli di 2 ore (1,5 - 2,5 ore). Per garantire un'emostasi efficace, è necessario somministrare un minimo di 3 dosi. La via di somministrazione raccomandata è la somministrazione in bolo venoso poiché può comparire una mancanza di efficacia in associazione all'infusione continua.

Per quei pazienti che non sono refrattari, le piastrine sono la prima linea di trattamento per la Tromboastenia di Glanzmann.

Modo di somministrazione
Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6. Somministrare la soluzione in bolo endovenoso in 2 - 5 minuti.

Monitoraggio del trattamento – analisi di laboratorio

Non è necessario monitorare la terapia con NovoSeven. Il dosaggio deve essere stabilito in base alla gravità delle condizioni emorragiche e alla risposta clinica alla somministrazione di NovoSeven.

Dopo la somministrazione di NovoSeven il tempo di protrombina (PT) e il tempo parziale di tromboplastina attivata (aPTT) si sono ridotti, ma non è stata dimostrata alcuna correlazione tra PT e aPTT e l'efficacia clinica di NovoSeven.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1 o alle proteine bovine, di topo o di criceto.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

In condizioni patologiche nelle quali il fattore tissutale può essere espresso in modo più esteso del normale, vi può essere un potenziale rischio di sviluppo di eventi trombotici o di induzione della coagulazione intravascolare disseminata (DIC) in associazione al trattamento con NovoSeven.

Tali situazioni possono riguardare pazienti con aterosclerosi avanzata, lesione da schiacciamento, setticemia o DIC. A causa del rischio di complicazioni tromboemboliche, deve essere esercitata cautela nella somministrazione di NovoSeven in pazienti con una storia di patologia coronarica, di disturbi epatici, dopo interventi chirurgici, in neonati e in pazienti a rischio di eventi tromboembolici o coagulazione intravasale disseminata. In ognuna di queste situazioni, il potenziale beneficio del trattamento con NovoSeven deve essere valutato rispetto al rischio di queste complicazioni.

Poiché NovoSeven, come fattore VIIa della coagulazione ricombinante, può contenere tracce di IgG murine, IgG bovine ed altre proteine residue di coltura (proteine del siero di criceto e bovino), esiste la possibilità remota che i pazienti trattati con questo prodotto possano sviluppare ipersensibilità a queste proteine. In tali casi deve essere considerato il trattamento con antistaminici e.v.

Se si verificano reazioni allergiche o reazioni anafilattiche, la somministrazione deve essere immediatamente interrotta. In caso di shock, devono essere attuati i trattamenti medici standard. I pazienti devono essere informati dei primi segni di reazioni di ipersensibilità. Se tali sintomi si verificano, si raccomanda ai pazienti di sospendere immediatamente l'uso del prodotto e di contattare il medico.

In caso di gravi emorragie il prodotto deve essere somministrato preferibilmente in centri specializzati nel trattamento di pazienti emofiliaci con inibitori ai fattori VIII o IX della coagulazione, o se ciò non è possibile, in stretta collaborazione con un medico specializzato nel trattamento dell'emofilia.

Se l'emorragia non è tenuta sotto controllo è obbligatorio il trattamento ospedaliero. I pazienti o coloro che si occupano della loro assistenza devono informare il medico/l'ospedale di riferimento di tutti gli impieghi di NovoSeven non appena possibile.

I pazienti con deficit di fattore VII devono essere controllati rispetto il tempo di protrombina e dell'attività coagulante del fattore VII prima e dopo la somministrazione di NovoSeven. Nel caso in cui l'attività del fattore VIIa non raggiunga i livelli attesi o l'emorragia non è controllata dopo le dosi raccomandate, si può sospettare la formazione di anticorpi e deve essere eseguita un'analisi anticorpale. Eventi trombotici sono stati segnalati in pazienti con deficit di fattore VII trattati con NovoSeven durante interventi chirurgici ma il rischio di trombosi in pazienti con deficit di fattore VII trattati con NovoSeven non è noto (vedere paragrafo 5.1).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non è noto il rischio di una potenziale interazione tra NovoSeven e i concentrati dei fattori della coagulazione. L'uso contemporaneo di concentrati del complesso protrombinico, attivati e non, deve essere evitato.

È stato riportato che gli antifibrinolitici riducono la perdita di sangue associata ad interventi chirurgici in pazienti emofilici, specialmente in chirurgia ortopedica e negli interventi che riguardano regioni ricche di attività fibrinolitica, come il cavo orale. Tuttavia, l'esperienza nella somministrazione di antifibrinolitici in concomitanza con il trattamento con NovoSeven è limitata.

Sulla base di uno studio non-clinico (vedere paragrafo 5.3) si raccomanda di non combinare rFVIIa e rFXIII. Non ci sono dati clinici disponibili sull'interazione tra rFVIIa e rFXIII.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

<u>Gravidanza</u>

In misura precauzionale, è preferibile evitare l'uso di NovoSeven durante la gravidanza. Dati su un numero limitato di gravidanze esposte secondo indicazioni approvate indicano l'assenza di effetti negativi del rFVIIa sulla gravidanza o sulla salute del feto/neonato. Fino ad oggi, non sono disponibili altri dati epidemiologici. Studi compiuti sugli animali non indicano effetti dannosi diretti e indiretti sulla gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo postnatale (vedere paragrafo 5.3).

Allattamento

Non è noto se rFVIIa venga escreto nel latte materno. L'escrezione di rFVIIa nel latte non è stata studiata negli animali. La decisione se continuare/sospendere l'allattamento o continuare/sospendere la terapia con NovoSeven deve essere presa considerando il beneficio dell'allattamento al seno per il bambino e il beneficio della terapia con NovoSeven per la donna.

Fertilità

Dati provenienti da studi non-clinici e post marketing, non indicano effetti negativi del rFVIIa sulla fertilità maschile e femminile.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse al farmaco più frequentemente riportate sono ridotta risposta terapeutica, piressia, eruzione cutanea, eventi tromboembolici arteriosi, prurito e orticaria. Queste reazioni sono riportate come non comuni (≥ 1/1.000, < 1/100).

Tabella delle reazioni avverse

Le frequenze delle reazioni avverse al farmaco sia gravi che non gravi sono elencate secondo la classificazione per sistemi e organi nella tabella seguente.

Patologie del sistema emolinfopoietico	
Raro (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	– Coagulazione intravascolare disseminata e relativi risultati di laboratorio compresi elevati livelli di D-dimero e diminuiti livelli di AT (vedere paragrafo 4.4) – Coagulopatia
Disturbi del sistema immunitario	
Raro (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	– Ipersensibilità (vedere paragrafi 4.3 e 4.4)
Non nota	– Reazione anafilattica
Patologie del sistema nervoso	
Raro (≥ 1/10.000,< 1/1.000)	– Mal di testa
Patologie vascolari	
Raro (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	– Eventi tromboembolici arteriosi (infarto miocardico, infarto cerebrale, ischemia cerebrale, occlusione dell'arteria cerebrale, accidente cerebrovascolare, trombosi dell'arteria renale, ischemia periferica, trombosi arteriosa periferica e ischemia intestinale)

Non comune (≥ 1/1.000, < 1/100)	– Angina pectoris – Eventi tromboembolici venosi (trombosi venosa profonda, trombosi nella sede di iniezione e.v., embolia polmonare, eventi tromboembolici del fegato compresa trombosi della vena porta, trombosi venosa renale, tromboflebite, tromboflebite superficiale e ischemia intestinale)
Non nota	– Trombo intracardiaco
Patologie gastrointestinali	
Raro (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	– Nausea
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Non comune (≥ 1/1.000, < 1/100)	– Eruzione cutanea (inclusi dermatite allergica ed eruzione cutanea eritematosa) – Prurito e orticaria
Non nota	– Vampate – Angioedema
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Non comune (≥ 1/1.000, < 1/100)	– Diminuita risposta terapeutica* – Piressia
Raro (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	– Reazione nella sede di iniezione incluso dolore al sito di iniezione
Esami diagnostici	
Raro (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	– Aumento dei prodotti di degradazione della fibrina – Aumento dei livelli di alanina aminotransferasi, fosfatasi alcalina, lattato deidrogenasi e protrombina
All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità. Le reazione avverse al farmaco riportate solo durante la fase post-marketing (cioè non negli studi clinici) sono presentati con una frequenza non nota.	

*E' stata riportata perdita di efficacia (diminuita risposta terapeutica). E' importante che il dosaggio di NovoSeven rispetti il dosaggio raccomandato come riportato nel paragrafo 4.2.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Formazione di anticorpi inibitori

Nell'esperienza post-marketing, non sono stati segnalati anticorpi inibitori verso NovoSeven o fattore VII in pazienti con emofilia A o B. Lo sviluppo di anticorpi inibitori verso NovoSeven sono stati segnalati in un registro dello studio osservazionale post-marketing di pazienti con deficit congenito del FVII.

Negli studi clinici in pazienti con deficit di fattore VII, la formazione di anticorpi verso NovoSeven e fattore VII è la sola reazione avversa al farmaco segnalata (frequenza: comune (≥ 1/100 e < 1/10)). In alcuni casi, gli anticorpi hanno mostrato un effetto inibitorio *in vitro*. Erano presenti fattori di rischio che possono aver contribuito allo sviluppo di anticorpi inclusi trattamenti precedenti con plasma umano e/o fattore VII plasma-derivato, grave mutazione del gene del fattore VII e sovradosaggio di NovoSeven. I pazienti con deficit di fattore VII trattati con NovoSeven devono essere controllati riguardo agli anticorpi verso il fattore VII (vedere paragrafo 4.4).

Eventi tromboembolici – arteriosi e venosi

Gli eventi tromboembolici arteriosi sono comuni (≥ 1/100 e <1/10) quando NovoSeven è somministrato a pazienti al di fuori delle indicazioni approvate. Un rischio maggiore di eventi avversi tromboembolici arteriosi (vedere tabella: Patologie vascolari) (5,6% in pazienti trattati con NovoSeven rispetto al 3,0% in pazienti trattati con placebo) è stato osservato in una meta-analisi di dati raccolti da studi controllati con placebo condotti al di fuori delle indicazioni approvate in varie impostazioni cliniche, ciascuna delle quali prevedeva caratteristiche distinte del paziente e quindi diversi profili di rischio intrinseco.

Al di fuori delle indicazioni approvate, la sicurezza e l'efficacia di NovoSeven non sono state stabilite pertanto NovoSeven non deve essere usato in tali situazioni.

Gli eventi tromboembolici possono portare ad arresto cardiaco.

Altre popolazioni particolari

Pazienti con emofilia acquisita

Studi clinici condotti su 61 pazienti con emofilia acquisita per un totale di 100 episodi trattati, hanno mostrato che in questi pazienti alcune reazioni avverse al farmaco sono riportate più frequentemente (1% sulla base degli episodi trattati): eventi tromboembolici arteriosi (occlusione dell'arteria cerebrale, accidente cerebrovascolare), eventi tromboembolici venosi (embolia polmonare e trombosi venosa profonda), angina pectoris, nausea, piressia, rash eritematoso ed esami diagnostici sui livelli aumentati di prodotti della degradazione della fibrina.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema di segnalazione riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Negli studi clinici non sono state studiate le dosi limite di tossicità di NovoSeven.

In 16 anni sono stati riportati quattro casi di sovradosaggio in pazienti con emofilia. La sola complicazione riportata legata ad un sovradosaggio era un lieve aumento transitorio della pressione arteriosa in un paziente di 16 anni trattato con 24 mg di rFVIIa invece che con 5,5 mg.
Nessun caso di sovradosaggio è stato riportato in pazienti con emofilia acquisita o tromboastenia di Glanzmann.

In pazienti con deficit di fattore VII, per cui la dose consigliata è 15 - 30 µg/kg di rFVIIa, un episodio di sovradosaggio è stato associato ad un evento trombotico (ictus occipitale) in un paziente anziano (> 80 anni) maschio trattato con una dose 10 - 20 volte superiore a quella raccomandata. Inoltre, lo sviluppo di anticorpi verso NovoSeven e FVII è stato associato ad un sovradosaggio in un paziente con deficit di fattore VII.

Lo schema del dosaggio non deve essere intenzionalmente aumentata al di sopra delle dosi raccomandate per mancanza di informazioni sui rischi aggiuntivi in cui si può incorrere.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Fattori della coagulazione. Codice ATC: B02BD08

Meccanismo d'azione
NovoSeven contiene il fattore VII attivato della coagulazione da DNA ricombinante. Il meccanismo d'azione include il legame del fattore VIIa con il fattore tissutale esposto. Questo complesso attiva il fattore IX nel fattore IXa e il fattore X nel fattore Xa, innescando la trasformazione di quantità ridotte di protrombina in trombina. La trombina porta all'attivazione delle piastrine e dei fattori V e VIII nel punto della lesione e alla formazione del tappo emostatico in seguito alla conversione del fibrinogeno in fibrina. Dosi farmacologiche di NovoSeven attivano il fattore X direttamente sulla superficie delle piastrine attivate, localizzate nel punto della lesione, indipendentemente dal fattore tissutale. Questo risulta nella trasformazione della protrombina in grandi quantità di trombina indipendentemente dal fattore tissutale.

Effetti farmacodinamici
L'effetto farmacodinamico del fattore VIIa porta ad un incremento della formazione locale di fattore Xa, di trombina e di fibrina.

Un rischio teorico di sviluppo dell'attivazione sistemica della coagulazione non può essere completamente escluso in pazienti affetti da patologie predisponenti alla DIC.

In un registro dello studio osservazionale (F7HAEM-3578) condotto su soggetti con deficit congenito di FVII, in 22 pazienti pediatrici (al di sotto dei 12 anni di età) con deficit di fattore VII e grave fenotipo clinico, la dose media per la profilassi a lungo termine contro il sanguinamento è stata di 30 µg/kg (da 17 µg/kg a 200 µg/kg; la dose usata più spesso è stata di 30 µg/kg in 10 pazienti) con una frequenza della dose media di 3 dosi a settimana (da 1a 7; la frequenza della dose più spesso riportata è stata di 3 volte a settimana per 13 pazienti).

Nello stesso registro 3 pazienti su 91 pazienti operati hanno avuto eventi tromboembolici.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Soggetti sani

Distribuzione, clearence e linearità
Usando il test di coagulazione sul fattore VII, la farmacocinetica di NovoSeven è stata studiata in 35 soggetti sani, caucasici e giapponesi, in uno studio a dosi crescenti. I soggetti erano divisi per sesso ed etnia e trattati con 40, 80 e 160 µg di NovoSeven per kg di peso corporeo (3 dosi per ciascuno) e/o placebo. La farmacocinetica è risultata molto simile tra i sessi e i gruppi etnici. Il volume di distribuzione medio allo steady state oscillava tra 130 e 165 ml/kg, il valore medio di clearance era compreso tra 33,3 e 37,2 ml/h x kg.
Il valore medio finale dell'emivita era tra 3,9 e 6,0 ore.
I profili farmacocinetici hanno mostrato una proporzionalità al dosaggio.

Emofilia A e B con inibitori

Distribuzione, clearence e linearità
Usando il test di coagulazione sul fattore VIIa, le proprietà farmacocinetiche di NovoSeven sono state studiate in 12 pazienti pediatrici (2 – 12 anni) e 5 pazienti adulti in stato di non sanguinamento.

Il volume medio di distribuzione allo steady state è stato di 196 ml/kg nei pazienti pediatrici e 159 ml/kg negli adulti.
La clearance media è risultata essere di circa il 50% più elevata nei pazienti pediatrici rispetto agli adulti (78 rispetto a 53 ml/h x kg), mentre il valore medio finale dell'emivita è risultato pari a 2,3 ore in entrambi i gruppi. La clearance appare essere correlata con l'età, pertanto nei pazienti più giovani può essere maggiore del 50%.
La proporzionalità della dose è stata determinata nei bambini con dosi sperimentali di 90 e 180 µg per kg di peso corporeo, in accordo con i precedenti risultati a dosi inferiori (17,5 –70 µg/kg di rFVIIa).

Deficit di fattore VII

Distribuzione e clearance
La farmacocinetica della singola dose di NovoSeven, 15 e 30 µg per kg di peso corporeo, non ha mostrato differenze significative tra le due dosi utilizzate relativamente ai parametri indipendenti dalla dose:
Volume di distribuzione allo steady state (280 – 290 ml/kg), emivita (2,82 – 3,11 h), clearance corporea totale (70,8 – 79,1 ml/h x kg), tempo medio di permanenza (3,75 – 3,80 h).
Il recupero medio di plasma in vivo è stato pari al 20% circa.

Tromboastenia di Glanzmann

La farmacocinetica di NovoSeven nei pazienti con tromboastenia di Glanzmann non è stata ancora studiata; tuttavia, si prevedono comportamenti simili a quelli riscontrati nei pazienti con emofilia A e B.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tutti i dati nel programma di tollerabilità preclinica sono stati correlati agli effetti farmacologici del NovoSeven.

In un avanzato modello sperimentale cardiovascolare condotto su scimmie cynomolgus, un potenziale effetto sinergico del trattamento combinato di rFXIII e rFVIIa, a dosi inferiori rispetto alla somministrazione dei singoli componenti, si è manifestato con un'eccessiva risposta farmacologica (trombosi e morte).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polvere
Cloruro di sodio
Calcio cloruro diidrato
Glicilglicina
Polisorbato 80
Mannitolo
Acido cloridrico (per aggiustamento del pH)
Sodio idrossido (per aggiustamento del pH)

Solvente
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

NovoSeven non deve essere miscelato con soluzioni infusionali o essere somministrato in flebo.

6.3 Periodo di validità

3 anni in confezionamento integro.

Dopo la ricostituzione, la stabilità chimico-fisica è stata dimostrata per 24 ore a 25°C.
Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non viene utilizzato immediatamente, il tempo e le condizioni di conservazione prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non si devono superare le 24 ore a temperatura 2°C - 8°C, a meno che la ricostituzione sia stata effettuata in condizioni asettiche controllate e convalidate.
La soluzione ricostituita deve essere conservata nel flaconcino.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

– Conservare NovoSeven in frigorifero (2°C - 8°C)
– Conservare nella confezione originale per proteggerlo dalla luce
– Non congelare per prevenire danni al flaconcino di solvente.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcini di NovoSeven:
In vetro, chiusi con tappo di gomma bromobutilica coperto con un anello di alluminio.

I flaconcini chiusi sono sigillati con un cappuccio anti-manomissione staccabile di polipropilene.

Flaconcini per solvente:
In vetro, chiusi con un disco di gomma bromobutilica con teflon, ricoperti da una capsula di alluminio.

I flaconcini chiusi sono sigillati con un cappuccio di polipropilene.

Siringa per la ricostituzione e la somministrazione:
La siringa sterile monouso è prodotta in polipropilene.

La confezione di NovoSeven contiene:
– 1 flaconcino (2 ml) con polvere bianca (NovoSeven) per soluzione iniettabile
– 1 flaconcino (2 ml) con solvente (acqua per preparazioni iniettabili) per la ricostituzione
– 1 adattatore sterile per il flaconcino per effettuare la ricostituzione
– 1 siringa sterile monouso per la ricostituzione e la somministrazione
– 1 set sterile per infusione per la somministrazione
– 2 tamponi con alcool per la detersione dei tappi di gomma dei flaconcini
– Foglio illustrativo con le istruzioni per l'uso.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Usare sempre una tecnica asettica

Ricostituzione

- Portare i flaconcini di NovoSeven (polvere) e di acqua a temperatura ambiente (ma non superiore a 37°C). È possibile ottenere questo tenendo il flaconcino tra le mani. Rimuovere i cappucci protettivi di plastica dai due flaconcini. Se i cappucci sono mancanti o persi, non usare i flaconcini. Pulire i tappi di gomma sui flaconcini con i tamponi con alcool e lasciarli asciugare prima dell'uso.

- Rimuova il sigillo protettivo dall'adattatore del flaconcino senza togliere dall'adattatore il cappuccio protettivo. Agganci l'adattatore al flaconcino di solvente. Faccia attenzione a non toccare la punta dell'adattatore.
  Una volta agganciato, rimuova il cappuccio protettivo dall'adattatore del flaconcino.

- Tiri all’indietro lo stantuffo per aspirare un volume di aria corrispondente alla quantità di solvente nel flaconcino di solvente (ml corrisponde a cc sulla siringa).

- Avviti la siringa saldamente all’adattatore del flaconcino sul flaconcino di solvente. Inietti l’aria nel flaconcino premendo lo stantuffo fino ad avvertire una netta resistenza.

- Tenere la siringa con il flaconcino dell’acqua capovolto e tirare il pistoncino per aspirare l’acqua nella siringa.

- Rimuovere il flaconcino vuoto inclinando la siringa con l’adattatore agganciato.

- Agganciare l’adattatore, ancora attaccato alla siringa, sul flaconcino contenente la polvere. Tenere la siringa leggermente inclinata con il flaconcino rivolto verso il basso. Premere leggermente il pistoncino per iniettare l’acqua nel flaconcino con la polvere. Assicurarsi di non dirigere il getto dell’acqua direttamente sulla polvere di NovoSeven per evitare la formazione di schiuma.

- Far ruotare delicatamente il flaconcino fino a che la polvere non sarà disciolta. Non agitare il flaconcino per evitare la formazione di schiuma.

La soluzione ricostituita di NovoSeven appare incolore e dovrebbe essere osservata attentamente prima della somministrazione, per individuare eventuale particolato e alterazione del colore.

La siringa monouso acclusa alla confezione è compatibile con la preparazione ricostituita: tuttavia **non si deve** conservare NovoSeven ricostituito in siringhe di plastica.

Si consiglia di somministrare NovoSeven immediatamente dopo la ricostituzione.

Somministrazione

- Assicurarsi che il pistoncino rimanga premuto completamente prima di capovolgere la siringa (esso potrebbe essere spinto in fuori dalla pressione della siringa). Tenendo la siringa col flaconcino capovolto, tirare il pistoncino per aspirare tutta la soluzione iniettabile nella siringa.

- Svitare l’adattatore insieme al flaconcino vuoto.

- NovoSeven è ora pronto per essere iniettato. Individuare un punto adatto e iniettare lentamente NovoSeven in vena in 2 - 5 minuti senza rimuovere l'ago dal punto di iniezione.

Gettare la siringa, l’adattatore, i flaconcini, il set di infusione e qualsiasi prodotto inutilizzato adottando le necessarie precauzioni. Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità ai requisiti di legge locali.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Danimarca

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/96/006/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 23 febbraio 1996
Data dell'ultimo rinnovo: 23 febbraio 2006

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) http://www.ema.europa.eu

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

NovoSeven 2,4 mg (120 KUI) - polvere e solvente per soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

NovoSeven si presenta come polvere e solvente per soluzione iniettabile contenente 2,4 mg di eptacog alfa (attivato) per flaconcino (corrispondente a 120 KUI/flaconcino).
1 KUI equivale a 1000 UI (Unità Internazionali).

Eptacog alfa (attivato) è il fattore VIIa ricombinante della coagulazione ricombinante con una massa molecolare di circa 50.000 dalton prodotto con cellule renali di criceto neonato (cellule BHK) mediante ingegneria genetica.

Dopo la ricostituzione il prodotto contiene 0,6 mg/ml eptacog alfa (attivato) quando ricostituito con il solvente.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

NovoSeven è indicato per il trattamento di episodi emorragici e nella prevenzione di sanguinamenti durante gli interventi chirurgici a cui ci si sta sottoponendo o procedure invasive nei seguenti gruppi di pazienti

- in pazienti con emofilia congenita con inibitori verso i fattori VIII o IX della coagulazione > 5 Unità Bethesda (UB)
- in pazienti con emofilia congenita che si prevede possano avere una risposta anamnestica intensa alla somministrazione di fattore VIII o fattore IX
- in pazienti con emofilia acquisita
- in pazienti con deficit del fattore VII congenito
- in pazienti con tromboastenia di Glanzmann con anticorpi verso GP IIb - IIIa e/o HLA e con refrattarietà alla trasfusione piastrinica presente o passata.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato sotto il controllo di un medico esperto nel trattamento dell'emofilia e/o di disordini della coagulazione.

Posologia

Emofilia A o B con inibitori o quando si prevede una risposta anamnestica intensa

Dose
NovoSeven deve essere somministrato il prima possibile dopo l'insorgenza di un episodio emorragico. Si raccomanda una dose iniziale di 90 µg per kg di peso corporeo somministrato in bolo venoso. Dopo la dose iniziale di NovoSeven, ulteriori iniezioni possono essere ripetute. La durata del trattamento e l'intervallo tra le somministrazioni varia a seconda della gravità dell'emorragia, delle procedure invasive o dell'intervento chirurgico eseguito.

Popolazione pediatrica
L'esperienza clinica attuale non giustifica in generale una differenza di dosaggio nei bambini rispetto agli adulti, sebbene la clearance nei bambini sia più rapida che negli adulti. Pertanto, nei pazienti pediatrici possono essere necessarie dosi di rFVIIa più elevate per ottenere concentrazioni plasmatiche simili a quelle dei pazienti adulti (vedere paragrafo 5.2).

Intervallo di somministrazione
Inizialmente ogni 2-3 ore per ottenere l'emostasi.
Se è necessario continuare la terapia, una volta raggiunta un'emostasi efficace, l'intervallo di somministrazione può essere aumentato ad ogni 4, 6, 8 o 12 ore per il periodo di tempo in cui il trattamento è indicato.

Episodi emorragici da lievi a moderati (incluso trattamento domiciliare)
L'intervento precoce è risultato essere efficace nel trattamento degli episodi emorragici articolari, muscolari e mucocutanei, da lievi a moderati. Si possono raccomandare due regimi di dosaggio:

1) Da due a tre iniezioni di 90 µg per kg di peso corporeo somministrate ad intervalli di tre ore. Se viene richiesto un trattamento ulteriore, può essere somministrata un'altra dose di 90 µg per kg di peso corporeo.
2) Una singola iniezione di 270 µg per kg di peso corporeo.

La durata del trattamento domiciliare non deve protrarsi oltre le 24 ore. La prosecuzione del trattamento domiciliare può essere considerata solo dopo aver consultato il centro per il trattamento dell'emofilia.

Non vi è esperienza clinica riguardo la somministrazione di una singola dose di 270 µg per kg di peso corporeo in pazienti anziani.

Episodi emorragici gravi
Si consiglia un dosaggio iniziale di 90 µg per kg di peso corporeo che potrebbe essere somministrato durante il trasporto nell'ospedale presso il quale il paziente viene solitamente trattato. La successiva somministrazione varia secondo il tipo e la gravità della emorragia. La frequenza di somministrazione dovrebbe essere inizialmente ogni 2 ore, sino al miglioramento clinico. Se è opportuno prolungare la terapia, l'intervallo fra una somministrazione e l'altra può essere aumentato sino a 3 ore per 1 - 2 giorni. Successivamente, gli intervalli tra le somministrazioni possono essere aumentati a 4, 6, 8 o 12 ore per il periodo di tempo ritenuto idoneo. Una emorragia estesa può essere trattata per 2 - 3 settimane, ma può anche essere ulteriormente prolungata se sussiste una giustificazione clinica.

Procedura invasiva /intervento chirurgico
Un dosaggio iniziale di 90 µg per kg di peso corporeo va somministrato immediatamente prima dell'intervento. La dose va ripetuta dopo 2 ore e in seguito ad intervalli di 2-3 ore per le prime 24 - 48 ore, in relazione al tipo di intervento effettuato e allo stato clinico del paziente. Nelle chirurgie maggiori il trattamento dovrebbe protrarsi per 6 - 7 giorni con intervalli fra una dose e l'altra di 2 - 4 ore. Successivamente l'intervallo tra le somministrazioni può essere portato a 6-8 ore per ulteriori 2 settimane di trattamento. Nelle chirurgie maggiori la terapia può essere protratta per un periodo di 2 - 3 settimane fino a completa guarigione chirurgica.

Emofilia acquisita

Dose e intervallo tra le somministrazioni
NovoSeven deve essere somministrato appena possibile dopo l'inizio dell'episodio emorragico. La dose iniziale raccomandata, somministrata per iniezione in bolo endovenoso, è di 90 µg per kg di peso corporeo. Dopo la dose iniziale di NovoSeven, possono essere somministrate ulteriori iniezioni, se richieste. La durata del trattamento e l'intervallo tra le iniezioni dipendono dalla gravità dell'emorragia, dalle procedure invasive o dall'intervento chirurgico effettuato.

L’intervallo iniziale tra le somministrazioni deve essere di 2 - 3 ore. Una volta ottenuta l’emostasi, l’intervallo tra le somministrazioni può essere portato progressivamente a 4, 6, 8 o 12 ore per il periodo di tempo in cui si ritiene che il trattamento sia indicato.

Deficit di fattore VII

Dose, range di dosaggio e intervallo di somministrazione
Il range di dosaggio consigliato per il trattamento di episodi emorragici negli adulti e nei bambini e per la prevenzione dell’emorragia in pazienti sottoposti ad intervento chirurgico o a procedure invasive è di 15 - 30 µg per kg di peso corporeo ogni 4 - 6 ore fino a raggiungere l'emostasi. La dose e la frequenza delle somministrazioni varia da paziente a paziente.

Popolazione pediatrica
Limitate esperienze cliniche nella profilassi a lungo termine sono state raccolte nella popolazione pediatrica al di sotto dei 12 anni di età che presentava un fenotipo clinicograve (vedere paragrafo 5.1).

La dose e la frequenza delle somministrazioni per la profilassi deve basarsi su risposte cliniche e varia da paziente a paziente.

Tromboastenia di Glanzmann

Dose, range di dosaggio e intervallo di somministrazione
Il range di dosaggio consigliato per il trattamento di episodi emorragici e per la prevenzione dei sanguinamenti in pazienti sottoposti ad intervento chirurgico o a procedure invasive è di 90 µg (range 80 - 120 µg) per kg di peso corporeo, con intervalli di 2 ore (1,5 - 2,5 ore). Per garantire un'emostasi efficace, è necessario somministrare un minimo di tre dosi. La via di somministrazione raccomandata è la somministrazione in bolo venoso poiché può comparire una mancanza di efficacia in associazione all’infusione continua.

Per quei pazienti che non sono refrattari, le piastrine sono la prima linea di trattamento per la Tromboastenia di Glanzmann.

Modo di somministrazione
Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6. Somministrare la soluzione in bolo endovenoso in 2 - 5 minuti.

Monitoraggio del trattamento – analisi di laboratorio

Non è necessario monitorare la terapia con NovoSeven. Il dosaggio deve essere stabilito in base alla gravità delle condizioni emorragiche e alla risposta clinica alla somministrazione di NovoSeven.

Dopo la somministrazione di NovoSeven il tempo di protrombina (PT) e il tempo parziale di tromboplastina attivata (aPTT) si sono ridotti, ma non è stata dimostrata alcuna correlazione tra PT e aPTT e l'efficacia clinica di NovoSeven.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1o alle proteine bovine, di topo o di criceto.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

In condizioni patologiche nelle quali il fattore tissutale può essere espresso in modo più esteso del normale, vi può essere un potenziale rischio di sviluppo di eventi trombotici o di induzione della coagulazione intravascolare disseminata (DIC) in associazione al trattamento con NovoSeven.

Tali situazioni possono riguardare pazienti con aterosclerosi avanzata, lesione da schiacciamento, setticemia o DIC. A causa del rischio di complicazioni tromboemboliche, deve essere esercitata cautela nella somministrazione di NovoSeven in pazienti con una storia di patologia coronarica, di disturbi epatici, dopo interventi chirurgici, in neonati e in pazienti a rischio di eventi tromboembolici o coagulazione intravasale disseminata. In ognuna di queste situazioni, il potenziale beneficio del trattamento con NovoSeven deve essere valutato rispetto al rischio di queste complicazioni.

Poiché NovoSeven, come fattore VIIa della coagulazione ricombinante, può contenere tracce di IgG murine, IgG bovine ed altre proteine residue di coltura (proteine del siero di criceto e bovino), esiste la possibilità remota che i pazienti trattati con questo prodotto possano sviluppare ipersensibilità a queste proteine. In tali casi deve essere considerato il trattamento con antistaminici e.v.

Se si verificano reazioni allergiche o reazioni anafilattiche, la somministrazione deve essere immediatamente interrotta. In caso di shock, devono essere attuati i trattamenti medici standard. I pazienti devono essere informati dei primi segni di reazioni di ipersensibilità. Se tali sintomi si verificano, si raccomanda ai pazienti di sospendere immediatamente l'uso del prodotto e di contattare il medico.

In caso di gravi emorragie il prodotto deve essere somministrato preferibilmente in centri specializzati nel trattamento di pazienti emofiliaci con inibitori ai fattori VIII o IX della coagulazione, o se ciò non è possibile, in stretta collaborazione con un medico specializzato nel trattamento dell'emofilia.

Se l'emorragia non è tenuta sotto controllo è obbligatorio il trattamento ospedaliero. I pazienti o coloro che si occupano della loro assistenza devono informare il medico/l'ospedale di riferimento di tutti gli impieghi di NovoSeven non appena possibile.

I pazienti con deficit di fattore VII devono essere controllati rispetto il tempo di protrombina e dell'attività coagulante del fattore VII prima e dopo la somministrazione di NovoSeven. Nel caso in cui l'attività del fattore VIIa non raggiunga i livelli attesi o l'emorragia non è controllata dopo le dosi raccomandate, si può sospettare la formazione di anticorpi e deve essere eseguita un'analisi anticorpale. Eventi trombotici sono stati segnalati in pazienti con deficit di fattore VII trattati con NovoSeven durante interventi chirurgici ma il rischio di trombosi in pazienti con deficit di fattore VII trattati con NovoSeven non è noto (vedere paragrafo 5.1).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non è noto il rischio di una potenziale interazione tra NovoSeven e i concentrati dei fattori della coagulazione. L'uso contemporaneo di concentrati del complesso protrombinico, attivati e non, deve essere evitato.

È stato riportato che gli antifibrinolitici riducono la perdita di sangue associata ad interventi chirurgici in pazienti emofilici, specialmente in chirurgia ortopedica e negli interventi che riguardano regioni ricche di attività fibrinolitica, come il cavo orale. Tuttavia, l'esperienza nella somministrazione di antifibrinolitici in concomitanza con il trattamento con NovoSeven è limitata.

Sulla base di uno studio non-clinico (vedere paragrafo 5.3) si raccomanda di non combinare rFVIIa e rFXIII. Non ci sono dati clinici disponibili sull'interazione tra rFVIIa e rFXIII.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

In misura precauzionale, è preferibile evitare l'uso di NovoSeven durante la gravidanza. Dati su un numero limitato di gravidanze esposte secondo indicazioni approvate indicano l'assenza di effetti negativi del rFVIIa sulla gravidanza o sulla salute del feto/neonato. Fino ad oggi, non sono disponibili altri dati epidemiologici. Studi compiuti sugli animali non indicano effetti dannosi diretti e indiretti sulla gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo postnatale (vedere paragrafo 5.3).

Allattamento

Non è noto se rFVIIa venga escreto nel latte materno. L'escrezione di rFVIIa nel latte non è stata studiata negli animali. La decisione se continuare/sospendere l'allattamento o continuare/sospendere la terapia con NovoSeven deve essere presa considerando il beneficio dell'allattamento al seno per il bambino e il beneficio della terapia con NovoSeven per la donna.

Fertilità

Dati provenienti da studi non-clinici e post marketing, non indicano effetti negativi del rFVIIa sulla fertilità maschile e femminile.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse al farmaco più frequentemente riportate sono ridotta risposta terapeutica, piressia, eruzione cutanea, eventi tromboembolici arteriosi, prurito e orticaria. Queste reazioni sono riportate come non comuni (≥ 1/1.000, < 1/100).

Tabella delle reazioni avverse

Le frequenze delle reazioni avverse al farmaco sia gravi che non gravi sono elencate secondo la classificazione per sistemi e organi nella tabella seguente.

Patologie del sistema emolinfopoietico	
Raro (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	– Coagulazione intravascolare disseminata e relativi risultati di laboratorio compresi elevati livelli di D-dimero e diminuiti livelli di AT (vedere paragrafo 4.4) – Coagulopatia
Disturbi del sistema immunitario	
Raro (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	– Ipersensibilità (vedere paragrafi 4.3 e 4.4)
Non nota	– Reazione anafilattica
Patologie del sistema nervoso	
Raro (≥1/10.000,< 1/1.000)	– Mal di testa
Patologie vascolari	
Raro (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	– Eventi tromboembolici arteriosi (infarto miocardico, infarto cerebrale, ischemia cerebrale, occlusione dell'arteria cerebrale, accidente cerebrovascolare, trombosi dell'arteria renale, ischemia periferica, trombosi arteriosa periferica e ischemia intestinale)

Non comune (≥1/1.000, < 1/100)	– Angina pectoris – Eventi tromboembolici venosi (trombosi venosa profonda, trombosi nella sede di iniezione e.v., embolia polmonare, eventi tromboembolici del fegato compresa trombosi della vena porta, trombosi venosa renale, tromboflebite, tromboflebite superficiale e ischemia intestinale)
Non nota	– Trombo intracardiaco
Patologie gastrointestinali	
Raro (>≥1/10.000, < 1/1.000)	– Nausea
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Non comune (≥ 1/1.000, < 1/100)	– Eruzione cutanea (inclusi dermatite allergica ed eruzione cutanea eritematosa) – Prurito e orticaria
Non nota	– Vampate – Angioedema
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Non comune (≥1/1.000, < 1/100)	– Diminuita risposta terapeutica* – Piressia
Raro (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	– Reazione nella sede di iniezione incluso dolore al sito di iniezione
Esami diagnostici	
Raro (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	– Aumento dei prodotti di degradazione della fibrina – Aumento dei livelli di alanina aminotransferasi, fosfatasi alcalina, lattato deidrogenasi e protrombina
All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità. Le reazione avverse al farmaco riportate solo durante la fase post-marketing (cioè non negli studi clinici) sono presentati con una frequenza non nota.	

*E' stata riportata perdita di efficacia (diminuita risposta terapeutica). E' importante che il dosaggio di NovoSeven rispetti il dosaggio raccomandato come riportato nel Paragrafo 4.2.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Formazione di anticorpi inibitori

Nell'esperienza post-marketing, non sono stati segnalati anticorpi inibitori verso NovoSeven o fattore VII in pazienti con emofilia A o B. Lo sviluppo di anticorpi inibitori verso NovoSeven sono stati segnalati in un registro dello studio osservazionale post-marketing di pazienti con deficit congenito del FVII.

Negli studi clinici in pazienti con deficit di fattore VII, la formazione di anticorpi verso NovoSeven e fattore VII è la sola reazione avversa al farmaco segnalata (frequenza: comune (≥ 1/100 e < 1/10)). In alcuni casi, gli anticorpi hanno mostrato un effetto inibitorio *in vitro*. Erano presenti fattori di rischio che possono aver contribuito allo sviluppo di anticorpi inclusi trattamenti precedenti con plasma umano e/o fattore VII plasma-derivato, grave mutazione del gene del fattore VII e sovradosaggio di NovoSeven. I pazienti con deficit di fattore VII trattati con NovoSeven devono essere controllati riguardo agli anticorpi verso il fattore VII (vedere aragrafo 4.4).

Eventi tromboembolici – arteriosi e venosi

Gli eventi tromboembolici arteriosi sono comuni (≥ 1/100 e <1/10) quando NovoSeven è somministrato a pazienti al di fuori delle indicazioni approvate. Un rischio maggiore di eventi avversi tromboembolici arteriosi (vedere tabella: Patologie vascolari) (5,6% in pazienti trattati con NovoSeven rispetto al 3,0% in pazienti trattati con placebo) è stato osservato in una meta-analisi di dati raccolti da studi controllati con placebo condotti al di fuori delle indicazioni approvate in varie impostazioni cliniche, ciascuna delle quali prevedeva caratteristiche distinte del paziente e quindi diversi profili di rischio intrinseco.

Al di fuori delle indicazioni approvate, la sicurezza e l'efficacia di NovoSeven non sono state stabilite pertanto NovoSeven non deve essere usato in tali situazioni.

Gli eventi tromboembolici possono portare ad arresto cardiaco.

Altre popolazioni particolari

Pazienti con emofilia acquisita

Studi clinici condotti su 61 pazienti con emofilia acquisita per un totale di 100 episodi trattati, hanno mostrato che in questi pazienti alcune reazioni avverse al farmaco sono riportate più frequentemente (1% sulla base degli episodi trattati): eventi tromboembolici arteriosi (occlusione dell'arteria cerebrale, accidente cerebrovascolare), eventi tromboembolici venosi (embolia polmonare e trombosi venosa profonda), angina pectoris, nausea, piressia, rash eritematoso ed esami diagnostici sui livelli aumentati di prodotti della degradazione della fibrina.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema di segnalazione riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Negli studi clinici non sono state studiate le dosi limite di tossicità di NovoSeven.

In 16 anni sono stati riportati quattro casi di sovradosaggio in pazienti con emofilia. La sola complicazione riportata legata ad un sovradosaggio era un lieve aumento transitorio della pressione arteriosa in un paziente di 16 anni trattato con 24 mg di rFVIIa invece che con 5,5 mg.
Nessun caso di sovradosaggio è stato riportato in pazienti con emofilia acquisita o tromboastenia di Glanzmann.

In pazienti con deficit di fattore VII, per cui la dose consigliata è 15 - 30 µg/kg di rFVIIa, un episodio di sovradosaggio è stato associato ad un evento trombotico (ictus occipitale) in un paziente anziano (> 80 anni) maschio trattato con una dose 10 - 20 volte superiore a quella raccomandata. Inoltre, lo sviluppo di anticorpi verso NovoSeven e FVII è stato associato ad un sovradosaggio in un paziente con deficit di fattore VII.

Lo schema del dosaggio non deve essere intenzionalmente aumentata al di sopra delle dosi raccomandate per mancanza di informazioni sui rischi aggiuntivi in cui si può incorrere.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Fattori della coagulazione. Codice ATC: B02BD08

Meccanismo d'azione
NovoSeven contiene il fattore VII attivato della coagulazione da DNA ricombinante. Il meccanismo d'azione include il legame del fattore VIIa con il fattore tissutale esposto. Questo complesso attiva il fattore IX nel fattore IXa e il fattore X nel fattore Xa, innescando la trasformazione di quantità ridotte di protrombina in trombina. La trombina porta all'attivazione delle piastrine e dei fattori V e VIII nel punto della lesione e alla formazione del tappo emostatico in seguito alla conversione del fibrinogeno in fibrina. Dosi farmacologiche di NovoSeven attivano il fattore X direttamente sulla superficie delle piastrine attivate, localizzate nel punto della lesione, indipendentemente dal fattore tissutale. Questo risulta nella trasformazione della protrombina in grandi quantità di trombina indipendentemente dal fattore tissutale.

Effetti farmacodinamici
L'effetto farmacodinamico del fattore VIIa porta ad un incremento della formazione locale di fattore Xa, di trombina e di fibrina.

Un rischio teorico di sviluppo dell'attivazione sistemica della coagulazione non può essere completamente escluso in pazienti affetti da patologie predisponenti alla DIC.

In un registro dello studio osservazionale (F7HAEM-3578) condotto su soggetti con deficit congenito di FVII, in 22 pazienti pediatrici (al di sotto dei 12 anni di età) con deficit di fattore VII e grave fenotipo clinico, la dose media per la profilassi alungo termine contro il sanguinamento è stata di 30 µg/kg (da 17 µg/kg a 200 µg/kg; la dose usata più spesso è stata di 30 µg/kg in 10 pazienti) con una frequenza della dose media di 3 dosi a settimana (da 1 a 7; la frequenza della dose più spesso riportata è stata di 3 volte a settimana per 13 pazienti).

Nello stesso registro 3 pazienti su 91 pazienti operati hanno avuto eventi tromboembolici.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Soggetti sani

Distribuzione, clearence e linearità
Usando il test di coagulazione sul fattore VII, la farmacocinetica di NovoSeven è stata studiata in 35 soggetti sani, caucasici e giapponesi, in uno studio a dosi crescenti. I soggetti erano divisi per sesso ed etnia e trattati con 40, 80 e 160 µg di NovoSeven per kg di peso corporeo (3 dosi per ciascuno) e/o placebo. I profili farmacocinetici hanno mostrato una proporzionalità al dosaggio. La farmacocinetica è risultata molto simile tra i sessi e i gruppi etnici. Il volume di distribuzione medio allo steady state oscillava tra 130 e 165 ml/kg, il valore medio di clearance era compreso tra 33,3 e 37,2 ml/h x kg.
Il valore medio finale dell'emivita era tra 3,9 e 6,0 ore.
I profili farmacocinetici hanno mostrato una proporzionalità al dosaggio.

Emofilia A e B con inibitori

Distribuzione, clearence e linearità
Usando il test di coagulazione sul fattore VIIa, le proprietà farmacocinetiche di NovoSeven sono state studiate in 12 pazienti pediatrici (2 – 12 anni) e 5 pazienti adulti in stato di non sanguinamento.

Il volume medio di distribuzione allo steady state è stato di 196 ml/kg nei pazienti pediatrici e 159 ml/kg negli adulti.
La clearance media è risultata essere di circa il 50% più elevata nei pazienti pediatrici rispetto agli adulti (78 rispetto a 53 ml/h x kg), mentre il valore medio finale dell'emivita è risultato pari a 2,3 ore in entrambi i gruppi. Il volume di distribuzione medio allo steady state era di 196 ml/kg nei pazienti pediatrici e 159 ml/kg negli adulti. La clearance appare essere correlata con l'età, pertanto nei pazienti più giovani può essere maggiore del 50%.
La proporzionalità della dose è stata determinata nei bambini con dosi sperimentali di 90 e 180 µg per kg di peso corporeo, in accordo con i precedenti risultati a dosi inferiori (17,5 – 70 µg/kg di rFVIIa).

Deficit di fattore VII

Distribuzione e clearence
La farmacocinetica della singola dose di NovoSeven, 15 e 30 µg per kg di peso corporeo, non ha mostrato differenze significative tra le due dosi utilizzate relativamente ai parametri indipendenti dalla dose:
Volume di distribuzione allo steady state (280 - 290 ml/kg), emivita (2,82 – 3,11 h), clearence corporea totale (70,8–79,1 ml/h x kg), tempo medio di permanenza (3,75 – 3,80 h).
Il recupero medio di plasma in vivo è stato pari al 20% circa.

Tromboastenia di Glanzmann

La farmacocinetica di NovoSeven nei pazienti con tromboastenia di Glanzmann non è stata ancora studiata; tuttavia, si prevedono comportamenti simili a quelli riscontrati nei pazienti con emofilia A e B.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tutti i dati nel programma di tollerabilità preclinica sono stati correlati agli effetti farmacologici del NovoSeven.

In un avanzato modello sperimentale cardiovascolare condotto su scimmie cynomolgus, un potenziale effetto sinergico del trattamento combinato di rFXIII e rFVIIa, a dosi inferiori rispetto alla somministrazione dei singoli componenti, si è manifestato con un'eccessiva risposta farmacologica (trombosi e morte)

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polvere
Cloruro di sodio
Calcio cloruro diidrato
Glicilglicina
Polisorbato 80
Mannitolo
Acido cloridrico (per aggiustamento del pH)
Sodio idrossido (per aggiustamento del pH)

Solvente
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

NovoSeven non deve essere miscelato con soluzioni infusionali o essere somministrato in flebo.

6.3 Periodo di validità

3 anni in confezionamento integro.

Dopo la ricostituzione la stabilità chimico-fisica è stata dimostrata per 24 ore a 25°C.
Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non viene utilizzato immediatamente, il tempo e le condizioni di conservazione prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non si devono superare le 24 ore a temperatura 2°C - 8°C, a meno che la ricostituzione sia stata effettuata in condizioni asettiche controllate e convalidate.
La soluzione ricostituita deve essere conservata nel flaconcino.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

– Conservare NovoSeven in frigorifero (2°C - 8°C)
– Conservare nella confezione originale per proteggerlo dalla luce
– Non congelare per prevenire danni al flaconcino di solvente.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcini di NovoSeven:
In vetro, chiusi con tappo di gomma bromobutilica coperto con un anello di alluminio.

I flaconcini chiusi sono sigillati con un cappuccio anti-manomissione staccabile di polipropilene.

Flaconcini per solvente:
In vetro, chiusi con un disco di gomma bromobutilica con teflon, ricoperti da una capsula di alluminio.

I flaconcini chiusi sono sigillati con un cappuccio di polipropilene.

Siringa per la ricostituzione e la somministrazione:
La siringa sterile monouso è prodotta in polipropilene.

La confezione di NovoSeven contiene:
- 1 flaconcino (5 ml) con polvere bianca (NovoSeven) per soluzione iniettabile
- 1 flaconcino (5 ml) con solvente (acqua per preparazioni iniettabili) per la ricostituzione
- 1 adattatore sterile per il flaconcino per effettuare la ricostituzione
- 1 siringa sterile monouso per la ricostituzione e la somministrazione
- 1 set sterile per infusione e per la somministrazione
- 2 tamponi con alcool per la detersione dei tappi di gomma dei flaconcini
- Foglio illustrativo con le istruzioni per l'uso.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Usare sempre una tecnica asettica

Ricostituzione

- Portare i flaconcini di NovoSeven (polvere) e di acqua a temperatura ambiente (ma non superiore a 37°C). È possibile ottenere questo tenendo il flaconcino tra le mani. Rimuovere i cappucci protettivi di plastica dai due flaconcini. Se i cappucci sono mancanti o persi, non usare i flaconcini. Pulire i tappi di gomma sui flaconcini con i tamponi con alcool e lasciarli asciugare prima dell'uso.

- Rimuova il sigillo protettivo dall'adattatore del flaconcino senza togliere dall'adattatore il cappuccio protettivo. Agganci l'adattatore al flaconcino di solvente. Faccia attenzione a non toccare la punta dell'adattatore.
  Una volta agganciato, rimuova il cappuccio protettivo dall'adattatore del flaconcino.

- Tiri all’indietro lo stantuffo per aspirare un volume di aria corrispondente alla quantità di solvente nel flaconcino di solvente (ml corrisponde a cc sulla siringa).

- Avviti la siringa saldamente all’adattatore del flaconcino sul flaconcino di solvente. Inietti l’aria nel flaconcino premendo lo stantuffo fino ad avvertire una netta resistenza.

- Tenere la siringa con il flaconcino dell’acqua capovolto e tirare il pistoncino per aspirare l’acqua nella siringa.

- Rimuovere il flaconcino vuoto inclinando la siringa con l’adattatore agganciato.

- Agganciare l’adattatore, ancora attaccato alla siringa, sul flaconcino contenente la polvere. Tenere la siringa leggermente inclinata con il flaconcino rivolto verso il basso. Premere leggermente il pistoncino per iniettare l’acqua nel flaconcino con la polvere. Assicurarsi di non dirigere il getto dell’acqua direttamente sulla polvere di NovoSeven per evitare la formazione di schiuma.

- Far ruotare delicatamente il flaconcino fino a che la polvere non sarà disciolta. Non agitare il flaconcino per evitare la formazione di schiuma.

La soluzione ricostituita di NovoSeven appare incolore e dovrebbe essere osservata attentamente prima della somministrazione, per individuare eventuale particolato e alterazione del colore.

La siringa monouso acclusa alla confezione è compatibile con la preparazione ricostituita: tuttavia **non si deve** conservare NovoSeven ricostituito in siringhe di plastica.

Si consiglia di somministrare NovoSeven immediatamente dopo la ricostituzione.

Somministrazione

- Assicurarsi che il pistoncino rimanga premuto completamente prima di capovolgere la siringa (esso potrebbe essere spinto in fuori dalla pressione della siringa). Tenendo la siringa col flaconcino capovolto, tirare il pistoncino per aspirare tutta la soluzione iniettabile nella siringa.

- Svitare l’adattatore insieme al flaconcino vuoto.

- NovoSeven è ora pronto per essere iniettato. Individuare un punto adatto e iniettare lentamente NovoSeven in vena in 2 - 5 minuti senza rimuovere l'ago dal punto di iniezione.

Gettare la siringa, l’adattatore, i flaconcini, il set di infusione e qualsiasi prodotto inutilizzato adottando le necessarie precauzioni. Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità ai requisiti di legge locali.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Danimarca

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/96/006/002

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 23 febbraio 1996
Data dell'ultimo rinnovo: 23 febbraio 2006

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) http://www.ema.europa.eu

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

NovoSeven 4,8 mg (240 KUI) - polvere e solvente per soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

NovoSeven si presenta come polvere e solvente per soluzione iniettabile contenente 4,8 mg di eptacog alfa (attivato) per flaconcino (corrispondente a 240 KUI/flaconcino).
1 KUI equivale a 1000 UI (Unità Internazionali).

Eptacog alfa (attivato) è il fattore VIIa ricombinante della coagulazione con una massa molecolare di circa 50.000 dalton prodotto con cellule renali di criceto neonato (cellule BHK) mediante ingegneria genetica.

Dopo la ricostituzione il prodotto contiene 0,6 mg/ml eptacog alfa (attivato) quando ricostituito con il solvente.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

NovoSeven è indicato per il trattamento di episodi emorragici e nella prevenzione di sanguinamenti durante gli interventi chirurgici a cui ci si sta sottoponendo o procedure invasive nei seguenti gruppi di pazienti

- in pazienti con emofilia congenita con inibitori verso i fattori VIII o IX della coagulazione > 5 Unità Bethesda (UB)
- in pazienti con emofilia congenita che si prevede possano avere una risposta anamnestica intensa alla somministrazione di fattore VIII o fattore IX
- in pazienti con emofilia acquisita
- in pazienti con deficit del fattore VII congenito
- in pazienti con tromboastenia di Glanzmann con anticorpi verso GP IIb - IIIa e/o HLA e con refrattarietà alla trasfusione piastrinica presente o passata.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato sotto il controllo di un medico esperto nel trattamento dell'emofilia e/o di disordini della coagulazione.

Posologia

Emofilia A o B con inibitori o quando si prevede una risposta anamnestica intensa

Dose
NovoSeven deve essere somministrato il prima possibile dopo l'insorgenza di un episodio emorragico. Si raccomanda una dose iniziale di 90 µg per kg di peso corporeo somministrato in bolo venoso. Dopo la dose iniziale di NovoSeven, ulteriori iniezioni possono essere ripetute. La durata del trattamento e l'intervallo tra le somministrazioni varia a seconda della gravità dell'emorragia, delle procedure invasive o dell'intervento chirurgico eseguito.

Popolazione pediatrica
L'esperienza clinica attuale non giustifica in generale una differenza di dosaggio nei bambini rispetto agli adulti, sebbene la clearance nei bambini sia più rapida che negli adulti. Pertanto, nei pazienti pediatrici possono essere necessarie dosi di rFVIIa più elevate per ottenere concentrazioni plasmatiche simili a quelle dei pazienti adulti (vedere paragrafo 5.2).

Intervallo di somministrazione
Inizialmente ogni 2-3 ore per ottenere l'emostasi.
Se è necessario continuare la terapia, una volta raggiunta un'emostasi efficace, l'intervallo di somministrazione può essere aumentato ad ogni 4, 6, 8 o 12 ore per il periodo di tempo in cui il trattamento è indicato.

Episodi emorragici da lievi a moderati (incluso trattamento domiciliare)
L'intervento precoce è risultato essere efficace nel trattamento degli episodi emorragici articolari, muscolari e mucocutanei, da lievi a moderati. Si possono raccomandare due regimi di dosaggio:

1) Da due a tre iniezioni di 90 µg per kg di peso corporeo somministrate ad intervalli di tre ore. Se viene richiesto un trattamento ulteriore, può essere somministrata un'altra dose di 90 µg per kg di peso corporeo.
2) Una singola iniezione di 270 µg per kg di peso corporeo.

La durata del trattamento domiciliare non deve protrarsi oltre le 24 ore. La prosecuzione del trattamento domiciliare può essere considerata solo dopo aver consultato il centro per il trattamento dell'emofilia.

Non vi è esperienza clinica riguardo la somministrazione di una singola dose di 270 µg per kg di peso corporeo in pazienti anziani.

Episodi emorragici gravi
Si consiglia un dosaggio iniziale di 90 µg per kg di peso corporeo che potrebbe essere somministrato durante il trasporto nell'ospedale presso il quale il paziente viene solitamente trattato. La successiva somministrazione varia secondo il tipo e la gravità della emorragia. La frequenza di somministrazione dovrebbe essere inizialmente ogni 2 ore, sino al miglioramento clinico. Se è opportuno prolungare la terapia, l'intervallo fra una somministrazione e l'altra può essere aumentato sino a 3 ore per 1-2 giorni. Successivamente, gli intervalli tra le somministrazioni possono essere aumentati a 4, 6, 8 o 12 ore per il periodo di tempo ritenuto idoneo. Una emorragia estesa può essere trattata per 2 - 3 settimane, ma può anche essere ulteriormente prolungata se sussiste una giustificazione clinica.

Procedura invasiva /intervento chirurgico
Un dosaggio iniziale di 90 µg per kg di peso corporeo va somministrato immediatamente prima dell'intervento. La dose va ripetuta dopo 2 ore e in seguito ad intervalli di 2 - 3 ore per le prime 24 - 48 ore, in relazione al tipo di intervento effettuato e allo stato clinico del paziente. Nelle chirurgie maggiori il trattamento dovrebbe protrarsi per 6 - 7 giorni con intervalli fra una dose e l'altra di 2 - 4 ore. Successivamente l'intervallo tra le somministrazioni può essere portato a 6 - 8 ore per ulteriori 2 settimane di trattamento. Nelle chirurgie maggiori la terapia può essere protratta per un periodo di 2 - 3 settimane fino a completa guarigione chirurgica.

Emofilia acquisita

Dose e intervallo tra le somministrazioni
NovoSeven deve essere somministrato appena possibile dopo l'inizio dell'episodio emorragico. La dose iniziale raccomandata, somministrata per iniezione in bolo endovenoso, è di 90 µg per kg di peso corporeo. Dopo la dose iniziale di NovoSeven, possono essere somministrate ulteriori iniezioni, se richieste. La durata del trattamento e l'intervallo tra le iniezioni dipendono dalla gravità dell'emorragia, dalle procedure invasive o dall'intervento chirurgico effettuato.

L'intervallo iniziale tra le somministrazioni deve essere di 2 - 3 ore. Una volta ottenuta l'emostasi, l'intervallo tra le somministrazioni può essere portato progressivamente a 4, 6, 8 o 12 ore per il periodo di tempo in cui si ritiene che il trattamento sia indicato.

Deficit di fattore VII

Dose, range di dosaggio e intervallo di somministrazione
Il range di dosaggio consigliato per il trattamento di episodi emorragici negli adulti e nei bambini e per la prevenzione dell'emorragia in pazienti sottoposti ad intervento chirurgico o a procedure invasive è di 15 - 30 µg per kg di peso corporeo ogni 4 - 6 ore fino a raggiungere l'emostasi. La dose e la frequenza delle somministrazioni varia da paziente a paziente.

Popolazione pediatrica
Limitate esperienze cliniche nella profilassi a lungo termine sono state raccolte nella popolazione pediatrica al di sotto dei 12 anni di età che presentava un fenotipo clinico grave (vedere paragrafo 5.1).

La dose e la frequenza delle somministrazioni per la profilassi deve basarsi su risposte cliniche e varia da paziente a paziente.

Tromboastenia di Glanzmann

Dose, range di dosaggio e intervallo di somministrazione
Il range di dosaggio consigliato per il trattamento di episodi emorragici e per la prevenzione dei sanguinamenti in pazienti sottoposti ad intervento chirurgico o a procedure invasive è di 90 µg (range 80 - 120 µg) per kg di peso corporeo, con intervalli di 2 ore (1,5 - 2,5 ore). Per garantire un'emostasi efficace, è necessario somministrare un minimo di tre dosi. La via di somministrazione raccomandata è la somministrazione in bolo venoso poiché può comparire una mancanza di efficacia in associazione all'infusione continua.

Per quei pazienti che non sono refrattari, le piastrine sono la prima linea di trattamento per la Tromboastenia di Glanzmann.

Modo di somministrazione
Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6. Somministrare la soluzione in bolo endovenoso in 2 - 5 minuti.

Monitoraggio del trattamento – analisi di laboratorio

Non è necessario monitorare la terapia con NovoSeven. Il dosaggio deve essere stabilito in base alla gravità delle condizioni emorragiche e alla risposta clinica alla somministrazione di NovoSeven.

Dopo la somministrazione di NovoSeven il tempo di protrombina (PT) e il tempo parziale di tromboplastina attivata (aPTT) si sono ridotti, ma non è stata dimostrata alcuna correlazione tra PT e aPTT e l'efficacia clinica di NovoSeven.

4.3 Controindicazioni

Iipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1 o alle proteine bovine, di topo o di criceto.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

In condizioni patologiche nelle quali il fattore tissutale può essere espresso in modo più esteso del normale, vi può essere un potenziale rischio di sviluppo di eventi trombotici o di induzione della coagulazione intravascolare disseminata (DIC) in associazione al trattamento con NovoSeven.

Tali situazioni possono riguardare pazienti con aterosclerosi avanzata, lesione da schiacciamento, setticemia o DIC. A causa del rischio di complicazioni tromboemboliche, deve essere esercitata cautela nella somministrazione di NovoSeven in pazienti con una storia di patologia coronarica, di disturbi epatici, dopo interventi chirurgici, in neonati e in pazienti a rischio di eventi tromboembolici o coagulazione intravasale disseminata. In ognuna di queste situazioni, il potenziale beneficio del trattamento con NovoSeven deve essere valutato rispetto al rischio di queste complicazioni.

Poiché NovoSeven, come fattore VIIa della coagulazione ricombinante, può contenere tracce di IgG murine, IgG bovine ed altre proteine residue di coltura (proteine del siero di criceto e bovino), esiste la possibilità remota che i pazienti trattati con questo prodotto possano sviluppare ipersensibilità a queste proteine. In tali casi deve essere considerato il trattamento con antistaminici e.v.

Se si verificano reazioni allergiche o reazioni anafilattiche, la somministrazione deve essere immediatamente interrotta. In caso di shock, devono essere attuati i trattamenti medici standard. I pazienti devono essere informati dei primi segni di reazioni di ipersensibilità. Se tali sintomi si verificano, si raccomanda ai pazienti di sospendere immediatamente l'uso del prodotto e di contattare il medico.

In caso di gravi emorragie il prodotto deve essere somministrato preferibilmente in centri specializzati nel trattamento di pazienti emofiliaci con inibitori ai fattori VIII o IX della coagulazione, o se ciò non è possibile, in stretta collaborazione con un medico specializzato nel trattamento dell'emofilia.

Se l'emorragia non è tenuta sotto controllo è obbligatorio il trattamento ospedaliero. I pazienti o coloro che si occupano della loro assistenza devono informare il medico/l'ospedale di riferimento di tutti gli impieghi di NovoSeven non appena possibile.

I pazienti con deficit di fattore VII devono essere controllati rispetto il tempo di protrombina e dell'attività coagulante del fattore VII prima e dopo la somministrazione di NovoSeven. Nel caso in cui l'attività del fattore VIIa non raggiunga i livelli attesi o l'emorragia non è controllata dopo le dosi raccomandate, si può sospettare la formazione di anticorpi e deve essere eseguita un'analisi anticorpale. Eventi trombotici sono stati segnalati in pazienti con deficit di fattore VII trattati con NovoSeven durante interventi chirurgici ma il rischio di trombosi in pazienti con deficit di fattore VII trattati con NovoSeven non è noto (vedere paragrafo 5.1).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non è noto il rischio di una potenziale interazione tra NovoSeven e i concentrati dei fattori della coagulazione. L'uso contemporaneo di concentrati del complesso protrombinico, attivati e non, deve essere evitato.

È stato riportato che gli antifibrinolitici riducono la perdita di sangue associata ad interventi chirurgici in pazienti emofilici, specialmente in chirurgia ortopedica e negli interventi che riguardano regioni ricche di attività fibrinolitica, come il cavo orale. Tuttavia, l'esperienza nella somministrazione di antifibrinolitici in concomitanza con il trattamento con NovoSeven è limitata.

Sulla base di uno studio non-clinico (vedere paragrafo 5.3) si raccomanda di non combinare rFVIIa e rFXIII. Non ci sono dati clinici disponibili sull'interazione tra rFVIIa e rFXIII.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

In misura precauzionale, è preferibile evitare l'uso di NovoSeven durante la gravidanza. Dati su un numero limitato di gravidanze esposte secondo indicazioni approvate indicano l'assenza di effetti negativi del rFVIIa sulla gravidanza o sulla salute del feto/neonato. Fino ad oggi, non sono disponibili altri dati epidemiologici. Studi compiuti sugli animali non indicano effetti dannosi diretti e indiretti sulla gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo postnatale (vedere paragrafo 5.3).

Allattamento

Non è noto se rFVIIa venga escreto nel latte materno. L'escrezione di rFVIIa nel latte non è stata studiata negli animali. La decisione se continuare/sospendere l'allattamento o continuare/sospendere la terapia con NovoSeven deve essere presa considerando il beneficio dell'allattamento al seno per il bambino e il beneficio della terapia con NovoSeven per la donna.

Fertilità

Dati provenienti da studi non-clinici e post marketing, non indicano effetti negativi del rFVIIa sulla sulla fertilità maschile e femminile.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse al farmaco più frequentemente riportate sono ridotta risposta terapeutica, piressia, eruzione cutanea, eventi tromboembolici arteriosi, prurito e orticaria. Queste reazioni sono riportate come non comuni (≥ 1/1.000, < 1/100).

Tabella delle reazioni avverse

Le frequenze delle reazioni avverse al farmaco sia gravi che non gravi sono elencate secondo la classificazione per sistemi e organi nella tabella seguente.

Patologie del sistema emolinfopoietico	
Raro (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	– Coagulazione intravascolare disseminata e relativi risultati di laboratorio compresi elevati livelli di D-dimero e diminuiti livelli di AT (vedere paragrafo 4.4) – Coagulopatia
Disturbi del sistema immunitario	
Raro (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	– Ipersensibilità (vedere paragrafi 4.3 e 4.4)
Non nota	– Reazione anafilattica
Patologie del sistema nervoso	
Raro (1/10.000,< 1/1.000)	– Mal di testa
Patologie vascolari	
Raro (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	– Eventi tromboembolici arteriosi (infarto miocardico, infarto cerebrale, ischemia cerebrale, occlusione dell'arteria cerebrale, accidente cerebrovascolare, trombosi dell'arteria renale, ischemia periferica, trombosi arteriosa periferica e ischemia intestinale)

	– Angina pectoris
Non comune (≥ 1/1.000, < 1/100)	– Eventi tromboembolici venosi (trombosi venosa profonda, trombosi nella sede di iniezione e.v., embolia polmonare, eventi tromboembolici del fegato compresa trombosi della vena porta, trombosi venosa renale, tromboflebite, tromboflebite superficiale e ischemia intestinale)
Non nota	– Trombo intracardiaco
Patologie gastrointestinali	
Raro (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	– Nausea
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Non comune (≥ 1/1.000, < 1/100)	– Eruzione cutanea (inclusi dermatite allergica ed eruzione cutanea eritematosa) – Prurito e orticaria
Non nota	– Vampate – Angioedema
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Non comune (≥ 1/1.000, < 1/100)	– Diminuita risposta terapeutica* – Piressia
Raro (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	– Reazione nella sede di iniezione incluso dolore al sito di iniezione
Esami diagnostici	
Raro (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	– Aumento dei prodotti di degradazione della fibrina – Aumento dei livelli di alanina aminotransferasi, fosfatasi alcalina, lattato deidrogenasi e protrombina
All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità. Le reazione avverse al farmaco riportate solo durante la fase post-marketing (cioè non negli studi clinici) sono presentati con una frequenza non nota.	

*E' stata riportata perdita di efficacia (diminuita risposta terapeutica). E' importante che il dosaggio di NovoSeven rispetti il dosaggio raccomandato come riportato nel paragrafo 4.2.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Formazione di anticorpi inibitori

Nell'esperienza post-marketing, non sono stati segnalati anticorpi inibitori verso NovoSeven o fattore VII in pazienti con emofilia A o B. Lo sviluppo di anticorpi inibitori verso NovoSeven sono stati segnalati in un registro dello studio osservazionale post-marketing di pazienti con deficit congenito del FVII.

Negli studi clinici in pazienti con deficit di fattore VII, la formazione di anticorpi verso NovoSeven e fattore VII è la sola reazione avversa al farmaco segnalata (frequenza: comune (≥ 1/100 e < 1/10)). In alcuni casi, gli anticorpi hanno mostrato un effetto inibitorio *in vitro*. Erano presenti fattori di rischio che possono aver contribuito allo sviluppo di anticorpi inclusi trattamenti precedenti con plasma umano e/o fattore VII plasma-derivato, grave mutazione del gene del fattore VII e sovradosaggio di NovoSeven. I pazienti con deficit di fattore VII trattati con NovoSeven devono essere controllati riguardo agli anticorpi verso il fattore VII (vedere paragrafo 4.4).

Eventi tromboembolici - arteriosi e venosi

Gli eventi tromboembolici arteriosi sono comuni (≥ 1/100 e <1/10) quando NovoSeven è somministrato a pazienti al di fuori delle indicazioni approvate. Un rischio maggiore di eventi avversi tromboembolici arteriosi (vedere tabella: Patologie vascolari) (5,6% in pazienti trattati con NovoSeven rispetto al 3,0% in pazienti trattati con placebo) è stato osservato in una meta-analisi di dati raccolti da studi controllati con placebo condotti al di fuori delle indicazioni approvate in varie impostazioni cliniche, ciascuna delle quali prevedeva caratteristiche distinte del paziente e quindi diversi profili di rischio intrinseco.

Al di fuori delle indicazioni approvate, la sicurezza e l'efficacia di NovoSeven non sono state stabilite pertanto NovoSeven non deve essere usato in tali situazioni.

Gli eventi tromboembolici possono portare ad arresto cardiaco.

Altre popolazioni particolari

Pazienti con emofilia acquisita

Studi clinici condotti su 61 pazienti con emofilia acquisita per un totale di 100 episodi trattati, hanno mostrato che in questi pazienti alcune reazioni avverse al farmaco sono riportate più frequentemente (1% sulla base degli episodi trattati): eventi tromboembolici arteriosi (occlusione dell'arteria cerebrale, accidente cerebrovascolare), eventi tromboembolici venosi (embolia polmonare e trombosi venosa profonda), angina pectoris, nausea, piressia, rash eritematoso ed esami diagnostici sui livelli aumentati di prodotti della degradazione della fibrina.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema di segnalazione riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Negli studi clinici non sono state studiate le dosi limite di tossicità di NovoSeven.

In 16 anni sono stati riportati quattro casi di sovradosaggio in pazienti con emofilia. La sola complicazione riportata legata ad un sovradosaggio era un lieve aumento transitorio della pressione arteriosa in un paziente di 16 anni trattato con 24 mg di rFVIIa invece che con 5,5 mg.
Nessun caso di sovradosaggio è stato riportato in pazienti con emofilia acquisita o tromboastenia di Glanzmann.

In pazienti con deficit di fattore VII, per cui la dose consigliata è 15 - 30 µg/kg di rFVIIa, un episodio di sovradosaggio è stato associato ad un evento trombotico (ictus occipitale) in un paziente anziano (> 80 anni) maschio trattato con una dose 10 - 20 volte superiore a quella raccomandata. Inoltre, lo sviluppo di anticorpi verso NovoSeven e FVII è stato associato ad un sovradosaggio in un paziente con deficit di fattore VII.

Lo schema del dosaggio non deve essere intenzionalmente aumentata al di sopra delle dosi raccomandate per mancanza di informazioni sui rischi aggiuntivi in cui si può incorrere.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Fattori della coagulazione. Codice ATC: B02BD08

Meccanismo di azione
NovoSeven contiene il fattore VII attivato della coagulazione da DNA ricombinante. Il meccanismo d'azione include il legame del fattore VIIa con il fattore tissutale esposto. Questo complesso attiva il fattore IX nel fattore IXa e il fattore X nel fattore Xa, innescando la trasformazione di quantità ridotte di protrombina in trombina. La trombina porta all'attivazione delle piastrine e dei fattori V e VIII nel punto della lesione e alla formazione del tappo emostatico in seguito alla conversione del fibrinogeno in fibrina. Dosi farmacologiche di NovoSeven attivano il fattore X direttamente sulla superficie delle piastrine attivate, localizzate nel punto della lesione, indipendentemente dal fattore tissutale. Questo risulta nella trasformazione della protrombina in grandi quantità di trombina indipendentemente dal fattore tissutale.

Effetti farmacodinamici
L'effetto farmacodinamico del fattore VIIa porta ad un incremento della formazione locale di fattore Xa, di trombina e di fibrina.

Un rischio teorico di sviluppo dell'attivazione sistemica della coagulazione non può essere completamente escluso in pazienti affetti da patologie predisponenti alla DIC.

In un registro dello studio osservazionale (F7HAEM-3578) condotto su soggetti con deficit congenito di FVII, in 22 pazienti pediatrici (al di sotto dei 12 anni di età) con deficit di fattore VII e fenotipo clinico grave, la dose media per la profilassi alungo termine contro il sanguinamento è stata di 30 µg/kg (da 17 µg/kg a 200 µg/kg; la dose usata più spesso è stata di 30 µg/kg in 10 pazienti) con una frequenza della dose media di 3 dosi a settimana (da 1a 7; la frequenza della dose più spesso riportata è stata di 3 volte a settimana per 13 pazienti).

Nello stesso registro 3 pazienti su 91 pazienti operati hanno avuto eventi tromboembolici.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Soggetti sani

Distribuzione, clearence e linearità
Usando il test di coagulazione sul fattore VII, la farmacocinetica di NovoSeven è stata studiata in 35 soggetti sani, caucasici e giapponesi, in uno studio a dosi crescenti. I soggetti erano divisi per sesso ed etnia e trattati con 40, 80 e 160 µg di NovoSeven per kg di peso corporeo (3 dosi per ciascuno) e/o placebo. I profili farmacocinetici hanno mostrato una proporzionalità al dosaggio. La farmacocinetica è risultata molto simile tra i sessi e i gruppi etnici. Il volume di distribuzione medio allo steady state oscillava tra 130 e 165 ml/kg, il valore medio finale di clearance era compreso tra 33,3 e 37,2 ml/h x kg.
Il valore medio dell'emivita era tra 3,9 e 6,0 ore.
I profili farmacocinetici hanno mostrato una proporzionalità al dosaggio.

Emofilia A e B con inibitori

Distribuzione, clearence e linearità

Usando il test di coagulazione sul fattore VIIa, le proprietà farmacocinetiche di NovoSeven sono state studiate in 12 pazienti pediatrici (2 – 12 anni) e 5 pazienti adulti in stato di non sanguinamento.
Il volume medio di distribuzione allo steady state è stato di 196 ml/kg nei pazienti pediatrici e 159 ml/kg negli adulti.
La clearance media è risultata essere di circa il 50% più elevata nei pazienti pediatrici rispetto agli adulti (78 rispetto a 53 ml/h x kg), mentre il valore medio finale dell'emivita è risultato pari a 2,3 ore in entrambi i gruppi. Il volume di distribuzione medio allo steady state era di 196 ml/kg nei pazienti pediatrici e 159 ml/kg negli adulti. La clearance appare essere correlata con l'età, pertanto nei pazienti più giovani può essere maggiore del 50%.
La proporzionalità della dose è stata determinata nei bambini con dosi sperimentali di 90 e 180 µg per kg di peso corporeo, in accordo con i precedenti risultati a dosi inferiori (17,5 – 70 µg/kg di rFVIIa).

Deficit di fattore VII

Distribuzione e clearence
La farmacocinetica della singola dose di NovoSeven, 15 e 30 µg per kg di peso corporeo, non ha mostrato differenze significative tra le due dosi utilizzate relativamente ai parametri indipendenti dalla dose:
Volume di distribuzione allo steady state (280 – 290 ml/kg), emivita (2,82 – 3,11 h), clearance corporea totale (70,8 – 79,1 ml/h x kg), tempo medio di permanenza (3,75 – 3,80 h).
Il recupero medio di plasma in vivo è stato pari al 20% circa.

Tromboastenia di Glanzmann

La farmacocinetica di NovoSeven nei pazienti con tromboastenia di Glanzmann non è stata ancora studiata; tuttavia, si prevedono comportamenti simili a quelli riscontrati nei pazienti con emofilia A e B.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tutti i dati nel programma di tollerabilità preclinica sono stati correlati agli effetti farmacologici del NovoSeven.

In un avanzato modello sperimentale cardiovascolare condotto su scimmie cynomolgus, un potenziale effetto sinergico del trattamento combinato di rFXIII e rFVIIa, a dosi inferiori rispetto alla somministrazione dei singoli componenti, si è manifestato con un'eccessiva risposta farmacologica (trombosi e morte).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polvere
Cloruro di sodio
Calcio cloruro diidrato
Glicilglicina
Polisorbato 80
Mannitolo
Acido cloridrico (per aggiustamento del pH)
Sodio idrossido (per aggiustamento del pH)

Solvente
Acqua per soluzioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

NovoSeven non deve essere miscelato con soluzioni infusionali o essere somministrato in flebo.

6.3 Periodo di validità

3 anni in confezionamento integro.

Dopo la ricostituzione, la stabilità chimico-fisica è stata dimostrata per 24 ore a 25°C.
Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non viene utilizzato immediatamente, il tempo e le condizioni di conservazione prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non si devono superare le 24 ore a temperatura 2°C - 8°C, a meno che la ricostituzione sia stata effettuata in condizioni asettiche controllate e convalidate.
La soluzione ricostituita deve essere conservata nel flaconcino.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

– Conservare NovoSeven in frigorifero (2°C - 8°C)
– Conservare nella confezione originale per proteggerlo dalla luce
– Non congelare per prevenire danni al flaconcino di solvente.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcini di NovoSeven:
In vetro, chiusi con tappo di gomma bromobutilica coperto con un anello di alluminio.

I flaconcini chiusi sono sigillati con un cappuccio anti-manomissione staccabile di polipropilene.

Flaconcini per solvente:
In vetro, chiusi con un disco di gomma bromobutilica con teflon, ricoperti da una capsula di alluminio.

I flaconcini chiusi sono sigillati con un cappuccio di polipropilene.

Siringa per la ricostituzione e la somministrazione:
La siringa sterile monouso è prodotta in polipropilene.

La confezione di NovoSeven contiene:
– 1 flaconcino (12 ml) con polvere bianca (NovoSeven) per soluzione iniettabile
– 1 flaconcino (12 ml) con solvente (acqua per preparazioni iniettabili) per la ricostituzione
– 1 adattatore sterile per il flaconcino per effettuare la ricostituzione
– 1 siringa sterile monouso per la ricostituzione e la somministrazione
– 1 set sterile per infusione e per la somministrazione
– 2 tamponi con alcool per la detersione dei tappi di gomma dei flaconcini
– Foglio illustrativo con le istruzioni per l'uso.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Usare sempre una tecnica asettica.

Ricostituzione

- Portare i flaconcini di NovoSeven (polvere) e di acqua a temperatura ambiente (ma non superiore a 37°C). È possibile ottenere questo tenendo il flaconcino tra le mani. Rimuovere i cappucci protettivi di plastica dai due flaconcini. Se i cappucci sono mancanti o persi, non usare i flaconcini. Pulire i tappi di gomma sui flaconcini con i tamponi con alcool e lasciarli asciugare prima dell'uso.

- Rimuova il sigillo protettivo dall'adattatore del flaconcino senza togliere dall'adattatore il cappuccio protettivo. Agganci l'adattatore al flaconcino di solvente. Faccia attenzione a non toccare la punta dell'adattatore.
  Una volta agganciato, rimuova il cappuccio protettivo dall'adattatore del flaconcino.

- Tiri all'indietro lo stantuffo per aspirare un volume di aria corrispondente alla quantità di solvente nel flaconcino di solvente (ml corrisponde a cc sulla siringa).

- Avviti la siringa saldamente all'adattatore del flaconcino sul flaconcino di solvente. Inietti l'aria nel flaconcino premendo lo stantuffo fino ad avvertire una netta resistenza.

- Tenere la siringa con il flaconcino dell'acqua capovolto e tirare il pistoncino per aspirare l'acqua nella siringa.

- Rimuovere il flaconcino vuoto inclinando la siringa con l'adattatore agganciato.

- Agganciare l'adattatore, ancora attaccato alla siringa, sul flaconcino contenente la polvere. Tenere la siringa leggermente inclinata con il flaconcino rivolto verso il basso. Premere leggermente il pistoncino per iniettare l'acqua nel flaconcino con la polvere. Assicurarsi di non dirigere il getto dell'acqua direttamente sulla polvere di NovoSeven per evitare la formazione di schiuma.

- Far ruotare delicatamente il flaconcino fino a che la polvere non sarà disciolta. Non agitare il flaconcino, per evitare la formazione di schiuma.

La soluzione ricostituita di NovoSeven appare incolore e dovrebbe essere osservata attentamente prima della somministrazione, per individuare eventuale particolato e alterazione del colore.

La siringa monouso acclusa alla confezione è compatibile con la preparazione ricostituita: tuttavia **non si deve** conservare NovoSeven ricostituito in siringhe di plastica.

Si consiglia di somministrare NovoSeven immediatamente dopo la ricostituzione.

Somministrazione

- Assicurarsi che il pistoncino rimanga premuto completamente prima di capovolgere la siringa (esso potrebbe essere spinto in fuori dalla pressione della siringa). Tenendo la siringa col flaconcino capovolto, tirare il pistoncino per aspirare tutta la soluzione iniettabile nella siringa.

- Svitare l'adattatore insieme al flaconcino vuoto.

- NovoSeven è ora pronto per essere iniettato. Individuare un punto adatto e iniettare lentamente NovoSeven in vena in 2 - 5 minuti senza rimuovere l'ago dal punto di iniezione.

Gettare la siringa, l'adattatore, i flaconcini, il set di infusione e qualsiasi prodotto inutilizzato adottando le necessarie precauzioni. Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità ai requisiti di legge locali.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Danimarca

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/96/006/003

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 23 febbraio 1996
Data dell'ultimo rinnovo: 23 febbraio 2006

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) http://www.ema.europa.eu/

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

NovoSeven 1 mg (50 KUI) polvere e solvente per soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

NovoSeven si presenta come polvere e solvente per soluzione iniettabile contenente 1 mg di eptacog alfa (attivato) per flaconcino (corrispondente a 50 KUI/flaconcino).
1 KUI equivale a 1000 UI (Unità Internazionali).

Eptacog alfa (attivato) è il fattore VIIa (rFVIIa) ricombinante della coagulazione con una massa molecolare di circa 50.000 dalton prodotto con cellule renali di criceto neonato (cellule BHK) mediante tecnologia del DNA ricombinante.

Dopo la ricostituzione, il prodotto contiene 1 mg/ml di eptacog alfa (attivato) e 10 mg/ml di saccarosio quando ricostituito con il solvente.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile.

Polvere liofilizzata bianca. Solvente: soluzione limpida incolore. La soluzione ricostituita ha un pH approssimativamente uguale a 6.0.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

NovoSeven è indicato per il trattamento di episodi emorragici e nella prevenzione di sanguinamenti durante gli interventi chirurgici a cui ci si sta sottoponendo o procedure invasive nei seguenti gruppi di pazienti

- in pazienti con emofilia congenita con inibitori verso i fattori VIII o IX della coagulazione > 5 Unità Bethesda (UB)
- in pazienti con emofilia congenita che si prevede possano avere una risposta anamnestica intensa alla somministrazione di fattore VIII o fattore IX
- in pazienti con emofilia acquisita
- in pazienti con deficit del fattore VII congenito
- in pazienti con tromboastenia di Glanzmann con anticorpi verso GP IIb - IIIa e/o HLA e con refrattarietà alla trasfusione piastrinica presente o passata.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato sotto la supervisione di un medico esperto nel trattamento dell'emofilia e/o dei disturbi della coagulazione.

Posologia

Emofilia A o B con inibitori o quando si prevede una risposta anamnestica intensa

Dose
NovoSeven deve essere somministrato il prima possibile dopo l'insorgenza di un episodio emorragico. Si raccomanda una dose iniziale di 90 µg per kg di peso corporeo somministrato in bolo endovenoso.

Dopo la dose iniziale di NovoSeven, ulteriori iniezioni possono essere ripetute. La durata del trattamento e l'intervallo tra le somministrazioni varia a seconda della gravità dell'emorragia, delle procedure invasive o dell'intervento chirurgico eseguito.

Popolazione pediatrica
L'esperienza clinica attuale non giustifica in generale una differenza di dosaggio nei bambini rispetto agli adulti, sebbene la clearance nei bambini sia più rapida che negli adulti. Pertanto, nei pazienti pediatrici possono essere necessarie dosi di rFVIIa più elevate per ottenere concentrazioni plasmatiche simili a quelle dei pazienti adulti (vedere paragrafo 5.2).

Intervallo di somministrazione
Inizialmente ogni 2 - 3 ore per ottenere l'emostasi.
Se è necessario continuare la terapia, una volta raggiunta un'emostasi efficace, l'intervallo di somministrazione può essere aumentato ad ogni 4, 6, 8 o 12 ore per il periodo di tempo in cui il trattamento è indicato.

Episodi emorragici da lievi a moderati (incluso trattamento domiciliare)
L'intervento precoce è risultato essere efficace nel trattamento degli episodi emorragici articolari, muscolari e mucocutanei, da lievi a moderati. Si possono raccomandare due regimi di dosaggio:

1) Da due a tre iniezioni di 90 µg per kg di peso corporeo somministrate ad intervalli di tre ore. Se viene richiesto un trattamento ulteriore, può essere somministrata un'altra dose di 90 µg per kg di peso corporeo.
2) Una singola iniezione di 270 µg per kg di peso corporeo.

La durata del trattamento domiciliare non deve protrarsi oltre le 24 ore. La prosecuzione del trattamento domiciliare può essere considerata solo dopo aver consultato il centro per il trattamento dell'emofilia.

Non vi è esperienza clinica riguardo la somministrazione di una singola dose di 270 µg per kg di peso corporeo in pazienti anziani.

Episodi emorragici gravi
Si consiglia un dosaggio iniziale di 90 µg per kg di peso corporeo che potrebbe essere somministrato durante il trasporto nell'ospedale presso il quale il paziente viene solitamente trattato. La successiva somministrazione varia secondo il tipo e la gravità della emorragia. La frequenza di somministrazione dovrebbe essere inizialmente ogni 2 ore, sino al miglioramento clinico. Se è opportuno prolungare la terapia, l'intervallo fra una somministrazione e l'altra può essere aumentato sino a 3 ore per 1 - 2 giorni. Successivamente, gli intervalli tra le somministrazioni possono essere aumentati a 4, 6, 8 o 12 ore per il periodo di tempo ritenuto idoneo. Una emorragia estesa può essere trattata per 2-3 settimane, ma può anche essere ulteriormente prolungata se sussiste una giustificazione clinica.

Procedura invasiva/intervento chirurgico
Un dosaggio iniziale di 90 µg per kg di peso corporeo va somministrato immediatamente prima dell'intervento. La dose va ripetuta dopo 2 ore e in seguito ad intervalli di 2 - 3 ore per le prime 24 - 48 ore, in relazione al tipo di intervento effettuato e allo stato clinico del paziente. Nelle chirurgie maggiori il trattamento dovrebbe protrarsi per 6 - 7 giorni con intervalli fra una dose e l'altra di 2 - 4 ore. Successivamente l'intervallo tra le somministrazioni può essere portato a 6 - 8 ore per ulteriori 2 settimane di trattamento. Nelle chirurgie maggiori la terapia può essere protratta per un periodo di 2 - 3 settimane fino a guarigione.

Emofilia acquisita

Dose e intervallo tra le somministrazioni
NovoSeven deve essere somministrato appena possibile dopo l'inizio dell'episodio emorragico. La dose iniziale raccomandata, somministrata per iniezione in bolo endovenoso, è di 90 µg per kg di peso corporeo. Dopo la dose iniziale di NovoSeven, possono essere somministrate ulteriori iniezioni, se

richieste. La durata del trattamento e l'intervallo tra le iniezioni dipendono dalla gravità dell'emorragia, dalle procedure invasive o dall'intervento chirurgico effettuato.
L'intervallo iniziale tra le somministrazioni deve essere di 2 - 3 ore. Una volta ottenuta l'emostasi, l'intervallo tra le somministrazioni può essere portato progressivamente a 4, 6, 8 o 12 ore per il periodo di tempo in cui si ritiene che il trattamento sia indicato.

Deficit di fattore VII

Dose, range di dosaggio e intervallo di somministrazione
Il range di dosaggio consigliato per il trattamento di episodi emorragici negli adulti e nei bambini e per la prevenzione dell'emorragia in pazienti sottoposti ad intervento chirurgico o a procedure invasive è di 15 - 30 µg per kg di peso corporeo ogni 4 - 6 ore fino a raggiungere l'emostasi. La dose e la frequenza delle somministrazioni varia da paziente a paziente.

Popolazione pediatrica
Limitate esperienze cliniche nella profilassi a lungo termine sono state raccolte nella popolazione pediatrica al di sotto dei 12 anni di età che presentava un fenotipo clinico grave (vedere paragrafo 5.1).

La dose e la frequenza delle somministrazioni per la profilassi si basa su risposte cliniche e varia da paziente a paziente.

Tromboastenia di Glanzmann

Dose, range di dosaggio e intervallo di somministrazione
Il range di dosaggio consigliato per il trattamento di episodi emorragici e per la prevenzione dei sanguinamenti in pazienti sottoposti ad intervento chirurgico o a procedure invasive è di 90 µg (range 80 - 120 µg) per kg di peso corporeo, con intervalli di 2 ore (1,5 - 2,5 ore). Per garantire un'emostasi efficace, è necessario somministrare un minimo di 3 dosi. La via di somministrazione raccomandata è la somministrazione in bolo endovenoso poiché può comparire una mancanza di efficacia in associazione all'infusione continua.

Per quei pazienti che non sono refrattari, le piastrine sono la prima linea di trattamento per la Tromboastenia di Glanzmann.

Modo di somministrazione

Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6. Somministrare la soluzione in bolo endovenoso in 2 - 5 minuti.

Monitoraggio del trattamento – analisi di laboratorio

Non è necessario monitorare la terapia con NovoSeven. Il dosaggio deve essere stabilito in base alla gravità delle condizioni emorragiche e alla risposta clinica alla somministrazione di NovoSeven.

Dopo la somministrazione di rFVIIa, il tempo di protrombina (PT) e il tempo parziale di tromboplastina attivata (aPTT) si riducono, ma non è stata dimostrata alcuna correlazione tra PT e aPTT e l'efficacia clinica di rFVIIa.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1 o alle proteine bovine, di topo o di criceto.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

In condizioni patologiche nelle quali il fattore tissutale può essere espresso in modo più esteso del normale, vi può essere un potenziale rischio di sviluppo di eventi trombotici o di induzione della coagulazione intravascolare disseminata (DIC) in associazione al trattamento con NovoSeven.

Tali situazioni possono riguardare pazienti con aterosclerosi avanzata, lesione da schiacciamento, setticemia o DIC. A causa del rischio di complicazioni tromboemboliche, deve essere esercitata cautela nella somministrazione di NovoSeven in pazienti con una storia di patologia coronarica, di disturbi epatici, dopo interventi chirurgici, in neonati e in pazienti a rischio di eventi tromboembolici o coagulazione intravasale disseminata. In ognuna di queste situazioni, il potenziale beneficio del trattamento con NovoSeven deve essere valutato rispetto al rischio di queste complicazioni.

Poiché NovoSeven, come fattore VIIa della coagulazione ricombinante, può contenere tracce di IgG murine, IgG bovine ed altre proteine residue di coltura (proteine del siero di criceto e bovino), esiste la possibilità remota che i pazienti trattati con questo prodotto possano sviluppare ipersensibilità a queste proteine. In tali casi deve essere considerato il trattamento con antistaminici e.v.

Se si verificano reazioni allergiche o reazioni anafilattiche, la somministrazione deve essere immediatamente interrotta. In caso di shock, devono essere attuati i trattamenti medici standard. I pazienti devono essere informati dei primi segni di reazioni di ipersensibilità. Se tali sintomi si verificano, si raccomanda ai pazienti di sospendere immediatamente l'uso del prodotto e di contattare il medico.

In caso di gravi emorragie il prodotto deve essere somministrato preferibilmente in centri specializzati nel trattamento di pazienti emofiliaci con inibitori ai fattori VIII o IX della coagulazione, o se ciò non è possibile, in stretta collaborazione con un medico specializzato nel trattamento dell'emofilia.

Se l'emorragia non è tenuta sotto controllo è obbligatorio il trattamento ospedaliero. I pazienti o coloro che si occupano della loro assistenza devono informare il medico/l'ospedale di riferimento di tutti gli impieghi di NovoSeven non appena possibile.

I pazienti con deficit di fattore VII devono essere controllati per il tempo di protrombina e per l'attività coagulante del fattore VII prima e dopo la somministrazione di NovoSeven. Nel caso in cui l'attività del fattore VIIa non raggiunga i livelli attesi o l'emorragia non è controllata dopo le dosi raccomandate, si può sospettare la formazione di anticorpi e deve essere eseguita un'analisi anticorpale. Eventi trombotici sono stati segnalati in pazienti con deficit di fattore VII trattati con NovoSeven durante interventi chirurgici ma il rischio di trombosi in pazienti con deficit di fattore VII trattati con NovoSeven non è noto (vedere paragrafo 5.1).

I pazienti con problemi ereditari rari di intolleranza al fruttosio, malassorbimento del glucosio o deficit di saccarasi-isomaltasi non devono prendere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non è noto il rischio di una potenziale interazione tra NovoSeven e i concentrati dei fattori della coagulazione. L'uso contemporaneo di concentrati del complesso protrombinico, attivati e non, deve essere evitato.

È stato riportato che gli antifibrinolitici riducono la perdita di sangue associata ad interventi chirurgici in pazienti emofilici, specialmente in chirurgia ortopedica e negli interventi che riguardano regioni ricche di attività fibrinolitica, come il cavo orale. Tuttavia, l'esperienza nella somministrazione di antifibrinolitici in concomitanza con il trattamento con rFVIIa è limitata.

Sulla base di uno studio non-clinico (vedere paragrafo 5.3) si raccomanda di non combinare rFVIIa e rFXIII. Non ci sono dati clinici disponibili sull'interazione tra rFVIIa e rFXIII.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

In misura precauzionale, è preferibile evitare l'uso di NovoSeven durante la gravidanza. Dati su un numero limitato di gravidanze esposte secondo indicazioni approvate indicano l'assenza di effetti negativi del rFVIIa sulla gravidanza o sulla salute del feto/neonato. Fino ad oggi, non sono disponibili altri dati epidemiologici. Studi compiuti sugli animali non indicano effetti dannosi diretti e indiretti sulla gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo postnatale (vedere paragrafo 5.3).

Allattamento

Non è noto se rFVIIa venga escreto nel latte materno. L'escrezione di rFVIIa nel latte non è stata studiata negli animali. La decisione se continuare/sospendere l'allattamento o continuare/sospendere la terapia con NovoSeven deve essere presa considerando il beneficio dell'allattamento al seno per il bambino e il beneficio della terapia con NovoSeven per la donna.

Fertilità

Dati provenienti da studi non-clinici e post marketing non indicano effetti negativi del rFVIIa sulla fertilità maschile e femminile.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Lereazioni avverse al farmaco più frequentemente riportate sono ridotta risposta terapeutica, piressia, eruzione cutanea, eventi tromboembolici arteriosi, prurito e orticaria. Queste reazioni sono riportate come non comuni (≥ 1/1.000, < 1/100).

Tabella delle reazioni avverse

Le frequenze delle reazioni avverse al farmaco sia gravi che non gravi sono elencate secondo la classificazione per sistemi e organi nella tabella seguente.

Patologie del sistema emolinfopoietico	
Raro (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	– Coagulazione intravascolare disseminata e relativi risultati di laboratorio compresi elevati livelli di D-dimero e diminuiti livelli di AT (vedere paragrafo 4.4) – Coagulopatia
Disturbi del sistema immunitario	
Raro (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	– Ipersensibilità (vedere paragrafi 4.3 e 4.4)
Non nota	– Reazione anafilattica
Patologie del sistema nervoso	
Raro (≥ 1/10.000,< 1/1.000)	– Mal di testa

Patologie vascolari	
Raro (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	– Eventi tromboembolici arteriosi (infarto miocardico, infarto cerebrale, ischemia cerebrale, occlusione dell'arteria cerebrale, accidente cerebrovascolare, trombosi dell'arteria renale, ischemia periferica, trombosi arteriosa periferica e ischemia intestinale) – Angina pectoris
Non comune (≥ 1/1.000, < 1/100)	– Eventi tromboembolici venosi (trombosi venosa profonda, trombosi nella sede di iniezione e.v., embolia polmonare, eventi tromboembolici del fegato compresa trombosi della vena porta, trombosi venosa renale, tromboflebite, tromboflebite superficiale e ischemia intestinale)
Non nota	– Trombo intracardiaco
Patologie gastrointestinali	
Raro (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	– Nausea
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Non comune (≥ 1/1.000, < 1/100)	– Eruzione cutanea (inclusi dermatite allergica ed eruzione cutanea eritematosa) – Prurito e orticaria
Non nota	– Vampate – Angioedema
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Non comune (≥ 1/1.000, < 1/100)	– Diminuita risposta terapeutica* – Piressia
Raro (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	– Reazione nella sede di iniezione incluso dolore al sito di iniezione
Esami diagnostici	
Raro (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	– Aumento dei prodotti di degradazione della fibrina – Aumento dei livelli di alanina aminotransferasi, fosfatasi alcalina, lattato deidrogenasi e protrombina
All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità. Le reazione avverse al farmaco riportate solo durante la fase post-marketing (cioè non negli studi clinici) sono presentati con una frequenza non nota.	

*E' stata riportata perdita di efficacia (diminuita risposta terapeutica). E' importante che il dosaggio di NovoSeven rispetti il dosaggio raccomandato come riportato nel paragrafo 4.2.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Formazione di anticorpi inibitori

Nell'esperienza post-marketing, non sono stati segnalati anticorpi inibitori verso NovoSeven o fattore VII in pazienti con emofilia A o B. Lo sviluppo di anticorpi inibitori verso NovoSeven sono stati segnalati in un registro dello studio osservazionale post-marketing di pazienti con deficit congenito del FVII.

Negli studi clinici in pazienti con deficit di fattore VII, la formazione di anticorpi verso NovoSeven e fattore VII è la sola reazione avversa al farmaco segnalata (frequenza: comune (≥ 1/100 e < 1/10)). In alcuni casi, gli anticorpi hanno mostrato un effetto inibitorio *in vitro*. Erano presenti fattori di rischio che possono aver contribuito allo sviluppo di anticorpi inclusi trattamenti precedenti con plasma umano e/o fattore VII plasma-derivato, grave mutazione del gene del fattore VII e sovradosaggio di NovoSeven. I pazienti con deficit di fattore VII trattati con NovoSeven devono essere controllati riguardo agli anticorpi verso il fattore VII (vedere paragrafo 4.4).

Eventi tromboembolici - arteriosi e venosi

Gli eventi tromboembolici arteriosi sono comuni (≥ 1/100 e <1/10) quando NovoSeven è somministrato a pazienti al di fuori delle indicazioni approvate. Un rischio maggiore di eventi avversi tromboembolici arteriosi (vedere tabella: Patologie vascolari) (5,6% in pazienti trattati con NovoSeven rispetto al 3,0% in pazienti trattati con placebo) è stato osservato in una meta-analisi di dati raccolti da studi controllati con placebo condotti al di fuori delle indicazioni approvate in varie impostazioni cliniche, ciascuna delle quali prevedeva caratteristiche distinte del paziente e quindi diversi profili di rischio intrinseco.

Al di fuori delle indicazioni approvate, la sicurezza e l'efficacia di NovoSeven non sono state stabilite pertanto NovoSeven non deve essere usato in tali situazioni.

Gli eventi tromboembolici possono portare ad arresto cardiaco.

Altre popolazioni particolari

Pazienti con emofilia acquisita

Studi clinici condotti su 61 pazienti con emofilia acquisita per un totale di 100 episodi trattati, hanno mostrato che in questi pazienti alcune reazioni avverse al farmaco sono riportate più frequentemente (1% sulla base degli episodi trattati): eventi tromboembolici arteriosi (occlusione dell'arteria cerebrale, accidente cerebrovascolare), eventi tromboembolici venosi (embolia polmonare e trombosi venosa profonda), angina pectoris, nausea, piressia, rash eritematoso ed esami diagnostici sui livelli aumentati di prodotti della degradazione della fibrina.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema di segnalazione riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Negli studi clinici non sono state studiate le dosi limite di tossicità di NovoSeven.

In 16 anni sono stati riportati quattro casi di sovradosaggio in pazienti con emofilia. La sola complicazione riportata legata ad un sovradosaggio era un lieve aumento transitorio della pressione arteriosa in un paziente di 16 anni trattato con 24 mg di rFVIIa invece che con 5,5 mg.
Nessun caso di sovradosaggio è stato riportato in pazienti con emofilia acquisita o tromboastenia di Glanzmann.

In pazienti con deficit di fattore VII, per cui la dose consigliata è 15 - 30 µg/kg di rFVIIa, un episodio di sovradosaggio è stato associato ad un evento trombotico (ictus occipitale) in un paziente anziano (> 80 anni) maschio trattato con una dose 10 - 20 volte superiore a quella raccomandata. Inoltre, lo sviluppo di anticorpi verso NovoSeven e FVII è stato associato ad un sovradosaggio in un paziente con deficit di fattore VII.

Lo schema del dosaggio non deve essere intenzionalmente aumentata al di sopra delle dosi raccomandate per mancanza di informazioni sui rischi aggiuntivi in cui si può incorrere.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Fattori della coagulazione. Codice ATC: B02BD08

Meccanismo d'azione
NovoSeven contiene il fattore VII attivato della coagulazione da DNA ricombinante. Il meccanismo d'azione include il legame del fattore VIIa con il fattore tissutale esposto. Questo complesso attiva il fattore IX nel fattore IXa e il fattore X nel fattore Xa, innescando la trasformazione di quantità ridotte di protrombina in trombina. La trombina porta all'attivazione delle piastrine e dei fattori V e VIII nel punto della lesione e alla formazione del tappo emostatico in seguito alla conversione del fibrinogeno in fibrina. Dosi farmacologiche di NovoSeven attivano il fattore X direttamente sulla superficie delle piastrine attivate, localizzate nel punto della lesione, indipendentemente dal fattore tissutale. Questo risulta nella trasformazione della protrombina in grandi quantità di trombina indipendentemente dal fattore tissutale.

Effetti farmacodinamici
L'effetto farmacodinamico del fattore VIIa porta ad un incremento della formazione locale di fattore Xa, di trombina e di fibrina.

Un rischio teorico di sviluppo dell'attivazione sistemica della coagulazione non può essere completamente escluso in pazienti affetti da patologie predisponenti alla DIC.

In un registro dello studio osservazionale (F7HAEM-3578) condotto su soggetti con deficit congenito di FVII, in 22 pazienti pediatrici (al di sotto dei 12 anni di età) con deficit di fattore VII e grave fenotipo clinico, la dose media per la profilassi a lungo termine contro il sanguinamento è stata di 30 µg/kg (da 17 µg/kg a 200 µg/kg; la dose usata più spesso è stata di 30 µg/kg in 10 pazienti) con una frequenza della dose media di 3 dosi a settimana (da 1a 7; la frequenza della dose più spesso riportata è stata di 3 volte a settimana per 13 pazienti).

Nello stesso registro 3 pazienti su 91 pazienti operati hanno avuto eventi tromboembolici.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Soggetti sani

Distribuzione, clearence e linearità
Usando il test di coagulazione sul fattore VII, la farmacocinetica di rFVIIa è stata studiata in 35 soggetti sani, caucasici e giapponesi, in uno studio a dosi crescenti. I soggetti erano divisi per sesso ed etnia e trattati con 40, 80 e 160 µg di rFVIIa per kg di peso corporeo (3 dosi per ciascuno) e/o placebo. I profili farmacocinetici hanno mostrato una proporzionalità al dosaggio. La farmacocinetica è risultata molto simile tra i sessi e i gruppi etnici. Il volume di distribuzione medio allo steady state oscillava tra 130 e 165 ml/kg, il valore medio di clearance era compreso tra 33,3 e 37,2 ml/h x kg. Il valore medio finale dell'emivita era tra 3,9 e 6,0 ore.
I profili farmacocinetici hanno mostrato una proporzionalità al dosaggio.

Emofilia A e B con inibitori

Distribuzione, clearence e linearità
Usando il test di coagulazione sul fattore VIIa, le proprietà farmacocinetiche di rFVIIa sono state studiate in 12 pazienti pediatrici (2 – 12 anni) e 5 pazienti adulti in stato di non sanguinamento.
Il volume medio di distribuzione allo steady state è stato di 196 ml/kg nei pazienti pediatrici e 159 ml/kg negli adulti.
La clearance media è risultata essere di circa il 50% più elevata nei pazienti pediatrici rispetto agli adulti (78 rispetto a 53 ml/h x kg), mentre il valore medio finale dell'emivita è risultato pari a 2,3 ore in entrambi i gruppi. Il volume di distribuzione medio allo steady state era di 196 ml/kg nei pazienti pediatrici e 159 ml/kg negli adulti. La clearance appare essere correlata con l'età, pertanto nei pazienti più giovani può essere maggiore del 50%.
La proporzionalità della dose è stata determinata nei bambini con dosi sperimentali di 90 e 180 µg per kg di peso corporeo, in accordo con i precedenti risultati a dosaggi inferiori (17,5 – 70 µg/kg di rFVIIa).

Deficit di fattore VII

Distribuzione e clearence

La farmacocinetica della singola dose di rFVIIa, 15 e 30 µg per kg di peso corporeo, non ha mostrato differenze significative tra le due dosi utilizzate relativamente ai parametri indipendenti dalla dose: Volume di distribuzione allo steady state (280 – 290 ml/kg), emivita (2,82 – 3,11 h),,clearance corporea totale (70,8 – 79,1 ml/h x kg), tempo medio di permanenza (3,75 – 3,80 h).
Il recupero medio di plasma in vivo è stato pari al 20% circa.

Tromboastenia di Glanzmann

La farmacocinetica di NovoSeven nei pazienti con tromboastenia di Glanzmann non è stata ancora studiata; tuttavia, si prevedono comportamenti simili a quelli riscontrati nei pazienti con emofilia A e B.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tutti i risultati del programma di sicurezza preclinica sono stati correlati agli effetti farmacologici di rFVIIa.

In un avanzato modello sperimentale cardiovascolare condotto su scimmie cynomolgus, un potenziale effetto sinergico del trattamento combinato di rFXIII e rFVIIa, a dosi inferiori rispetto alla somministrazione dei singoli componenti, si è manifestato con un'eccessiva risposta farmacologica (trombosi e morte).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polvere
Sodio cloruro
Calcio cloruro diidrato
Glicilglicina
Polisorbato 80
Mannitolo
Saccarosio
Metionina

Acido cloridrico (per aggiustamento del pH)
Sodio idrossido (per aggiustamento del pH)

Solvente
Istidina
Acido cloridrico (per aggiustamento del pH)
Sodio idrossido (per aggiustamento del pH)
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

NovoSeven non deve essere miscelato con soluzioni infusionali o essere somministrato in flebo.

6.3 Periodo di validità

Il periodo di validità in confezionamento integro è 3 anni quando il prodotto è conservato sotto 25°C.

Dopo la ricostituzione, la stabilità chimico-fisica è stata dimostrata per 6 ore a 25°C e 24 ore a 5°C. Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non viene utilizzato immediatamente, il tempo e le condizioni di conservazione prima dell'uso sono di responsabilità dell'utilizzatore e non si devono superare le 24 ore a temperatura 2°C - 8°C, a meno che la ricostituzione sia stata effettuata in condizioni asettiche controllate e convalidate. La soluzione ricostituita deve essere conservata nel flaconcino.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

– Conservare polvere e solvente al di sotto di 25°C.
– Conservare polvere e solvente al riparo dalla luce.
– Non congelare per prevenire danni al flaconcino di solvente/siringa preriempita.
– Per le condizioni di conservazione del prodotto ricostituito, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Il solvente di NovoSeven è fornito o in un flaconcino o in una siringa preriempita. E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

La confezione di NovoSeven contiene o
– 1 flaconcino (2 ml) con polvere bianca per soluzione iniettabile
– 1 flaconcino (2 ml) con solvente per la ricostituzione

oppure

– 1 flaconcino (2 ml) con polvere bianca per soluzione iniettabile
– 1 siringa preriempita (3 ml) con solvente per la ricostituzione
– 1 stantuffo
– 1 adattatore per flaconcino

Flaconcino: flaconcino di vetro di tipo I chiuso con un tappo di gomma clorobutilica coperto con un cappuccio di alluminio. Il flaconcino chiuso è provvisto di un cappuccio anti-manomissione staccabile di polipropilene.

Siringa preriempita: canna di vetro di tipo I con un corpo mobile di polipropilene e uno stantuffo di gomma bromobutilica. Il cappuccio della siringa è costituito da gomma bromobutilica e da un sigillo di garanzia staccabile di polipropilene.

Stantuffo: in polipropilene.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il solvente di NovoSeven è fornito o in un flaconcino o in una siringa preriempita. Non tutte le confezioni potrebbero essere commercializzate. Seguire le procedure per entrambi le confezioni come descritte sotto.

Polvere in flaconcino e solvente in flaconcino:

Usare sempre una tecnica asettica

Ricostituzione

- I flaconcini di NovoSeven polvere e solvente devono essere a temperatura ambiente alla ricostituzione. Rimuovere i cappucci protettivi di plastica dai due flaconcini. Se i cappucci sono mancanti o persi, non usare i flaconcini. Pulire i tappi di gomma sui flaconcini con tamponi con alcool e lasciarli asciugare prima dell'uso. Usare una siringa monouso di appropriate dimensioni e un adattatore per il flaconcino, un ago di trasferimento (20 - 26G) o un altro dispositivo adatto.

- Attaccare l'adattatore al flaconcino del solvente. Se si usa un ago di trasferimento, avvitare l'ago strettamente alla siringa.

- Tirare all'indietro lo stantuffo per aspirare nella siringa una quantità di aria corrispondente al volume di solvente contenuto nel flaconcino del solvente (nella siringa, ml corrisponde a cc).

- Agganciare la siringa saldamente all'adattatore sul flaconcino del solvente. Se si usa un ago di trasferimento, inserire l'ago nel tappo di gomma del flaconcino del solvente. Iniettare l'aria nel flaconcino premendo lo stantuffo fino a che non si avverte una netta resistenza.

- Tenere la siringa con il flaconcino del solvente capovolto. Se si usa un ago di trasferimento, assicurarsi che la punta dell'ago sia nel solvente. Tirare lo stantuffo per aspirare il solvente nella siringa.

- Rimuovere il flaconcino del solvente vuoto. Se si usa un adattatore, inclinare la siringa per rimuoverlo dal flaconcino.

- Agganciare la siringa con l'adattatore o l'ago di trasferimento al flaconcino contenente la polvere. Se si usa un ago di trasferimento, assicurarsi di perforare il centro del tappo di gomma.Tenere la siringa leggermente inclinata con il flaconcino rivolto verso il basso. Premere leggermente il pistoncino per iniettare il solvente nel flaconcino con la polvere. Assicurarsi di non dirigere il getto del solvente direttamente sulla polvere di NovoSeven per evitare la formazione di schiuma.

- Far ruotare delicatamente il flaconcino fino a che la polvere non sarà disciolta. Non agitare il flaconcino, per evitare la formazione di schiuma.

La soluzione ricostituita di NovoSeven appare incolore e dovrebbe essere osservata attentamente prima della somministrazione per individuare eventuali particelle e alterazione del colore.

Non conservare NovoSeven ricostituito in siringhe di plastica.

Si consiglia di somministrare NovoSeven immediatamente dopo la ricostituzione.

Somministrazione

- Assicurarsi che lo stantuffo rimanga premuto completamente prima di capovolgere la siringa (esso potrebbe essere spinto in fuori dalla pressione della siringa). Se si usa un ago di

trasferimento, assicurarsi che la punta dell'ago sia nella soluzione. Tenere la siringa col flaconcino capovolto e tirare lo stantuffo per aspirare tutta la soluzione iniettabile nella siringa.

- Se si usa un adattatore, svitare l'adattatore con il flaconcino vuoto. Se si usa un ago di trasferimento, rimuovere l'ago dal flaconcino, rimettere il cappuccio sull'ago, e svitare l'ago dalla siringa.

- NovoSeven è ora pronto per essere iniettato. Individuare un punto adatto e iniettare lentamente NovoSeven in vena in 2 - 5 minuti senza rimuovere l'ago dal punto di iniezione.

Gettare la siringa, i flaconcini e qualsiasi prodotto inutilizzato adottando le necessarie precauzioni. Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Polvere in flaconcino e solvente in siringa preriempita:

Usare sempre una tecnica asettica.

Ricostituzione

- Il flaconcino di NovoSeven polvere e la siringa preriempita con il solvente devono essere a temperatura ambiente durante la ricostituzione. Rimuovere il cappuccio di plastica dal flaconcino. Se il cappuccio è mancante o perso, non usare il flaconcino. Pulire il tappo di gomma sul flaconcino con tamponi con alcool e lasciare asciugare prima dell'uso. Non toccare il tappo di gomma dopo averlo pulito.

- Rimuovere il sigillo protettivo dall'adattatore per il flaconcino. Non togliere l'adattatore dal cappuccio protettivo. Se il sigillo protettivo non è chiuso ermeticamente o è rotto, non utilizzare l'adattatore. Girare il cappuccio protettivo, e agganciare l'adattatore del flaconcino sul flaconcino. Premere leggermente il cappuccio di protezione con il pollice e l'indice. Togliere il cappuccio protettivo dall'adattatore.

- Avvitare lo stantuffo in senso orario al pistone all'interno della siringa pre-riempita fino a sentire resistenza. Togliere il cappuccio della siringa dalla siringa pre-riempita piegando verso il basso fino alla rottura. Non toccare la punta della siringa sotto il cappuccio della siringa. Se il cappuccio della siringa è allentato o mancante, non usare la siringa pre-riempita.

- Avvitare la siringa pre-riempita saldamente al flaconcino fino a sentire resistenza. Tenere la siringa pre-riempita leggermente inclinata con il flaconcino rivolto verso il basso. Spingere lo stantuffo per iniettare tutto il solvente nel flaconcino. Tenere lo stantuffo premuto e ruotare il flaconcino delicatamente fino a quando tutta la polvere non si scioglie. Non agitare il flaconcino poichè questo causa formazione di schiuma.

Se è necessaria una dose maggiore, ripetere la procedura con altri flaconcini, siringhe pre-riempite e adattatori per il flaconcino.

La soluzione ricostituita di NovoSeven è incolore e deve essere ispezionata visivamente prima della somministrazione per la presenza di particelle e alterazione del colore.

Si raccomanda l'uso di NovoSeven immediatamente dopo la ricostituzione. Per le condizioni di conservazione del medicinale ricostituito, vedere il paragarafo 6.3.

Somministrazione

- Tenere lo stantuffo premuto a fondo. Ruotare la siringa con il flaconcino rivolto verso il basso. Smettere di premere lo stantuffo e lasciarlo tornare indietro da solo, mentre la soluzione

ricostituita riempie la siringa. Tirare lo stantuffo leggermente verso il basso per aspirare la soluzione miscelata nella siringa.

- Tenendo il flaconcino rivolto verso il basso, picchiettare delicatamente la siringa per far salire eventuali bolle d'aria verso l'alto. Spingere lo stantuffo lentamente fino a quando tutte le bolle d'aria siano salite.
  Se non è richiesta l'intera dose, usare la scala sulla siringa per vedere quanta soluzione miscelata è somministrata.

- Svitare l'adattatore con il flaconcino.

- NovoSeven è pronto per l'iniezione. Individuare un sito adatto e somministrare lentamente NovoSeven in vena per 2 - 5 minuti senza rimuovere l'ago dal sito di iniezione.

Gettare i materiali utilizzati. Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Danimarca

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/96/006/004
EU/1/96/006/008

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 23 febbraio 1996
Data dell'ultimo rinnovo: 23 febbraio 2006

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) http://www.ema.europa.eu

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

NovoSeven 2 mg (100 KUI) - polvere e solvente per soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

NovoSeven si presenta come polvere e solvente per soluzione iniettabile contenente 2 mg di eptacog alfa (attivato) per flaconcino (corrispondente a 100 KUI/flaconcino).
1 KUI equivale a 1000 UI (Unità Internazionali).

Eptacog alfa (attivato) è il fattore VIIa (rFVIIa) ricombinante della coagulazione con una massa molecolare di circa 50.000 dalton prodotto con cellule renali di criceto neonato (cellule BHK) mediante tecnologia del DNA ricombinate.

Dopo la ricostituzione, il prodotto contiene 1 mg/ml di eptacog alfa (attivato) e 10 mg/ml di saccarosio quando ricostituito con il solvente.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile.

Polvere liofilizzata bianca. Solvente: soluzione limpida incolore. La soluzione ricostituita ha un pH approssimativamente uguale a 6.0.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

NovoSeven è indicato per il trattamento di episodi emorragici e nella prevenzione di sanguinamenti durante gli interventi chirurgici a cui ci si sta sottoponendo o procedure invasive nei seguenti gruppi di pazienti

- in pazienti con emofilia congenita con inibitori verso i fattori VIII o IX della coagulazione > 5 Unità Bethesda (UB)
- in pazienti con emofilia congenita che si prevede possano avere una risposta anamnestica intensa alla somministrazione di fattore VIII o fattore IX
- in pazienti con emofilia acquisita
- in pazienti con deficit del fattore VII congenito
- in pazienti con tromboastenia di Glanzmann con anticorpi verso GP IIb - IIIa e/o HLA e con refrattarietà alla trasfusione piastrinica presente o passata.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato sotto la supervisione di un medico esperto nel trattamento dell'emofilia e/o dei disturbi della coagulazione.

Posologia

Emofilia A o B con inibitori o quando si prevede una risposta anamnestica intensa

Dose
NovoSeven deve essere somministrato il prima possibile dopo l'insorgenza di un episodio emorragico. Si raccomanda una dose iniziale di 90 µg per kg di peso corporeo somministrato in bolo endovenoso.

Dopo la dose iniziale di NovoSeven, ulteriori iniezioni possono essere ripetute. La durata del trattamento e l'intervallo tra le somministrazioni varia a seconda della gravità dell'emorragia, delle procedure invasive o dell'intervento chirurgico eseguito.

Popolazione pediatrica
L'esperienza clinica attuale non giustifica in generale una differenza di dosaggio nei bambini rispetto agli adulti, sebbene la clearance nei bambini sia più rapida che negli adulti. Pertanto, nei pazienti pediatrici possono essere necessarie dosi di rFVIIa più elevate per ottenere concentrazioni plasmatiche simili a quelle dei pazienti adulti (vedere paragrafo 5.2).

Intervallo di somministrazione
Inizialmente ogni 2 – 3 ore per ottenere l'emostasi.
Se è necessario continuare la terapia, una volta raggiunta un'emostasi efficace, l'intervallo di somministrazione può essere aumentato ad ogni 4, 6, 8 o 12 ore per il periodo di tempo in cui il trattamento è indicato.

Episodi emorragici da lievi a moderati (incluso trattamento domiciliare)
L'intervento precoce è risultato essere efficace nel trattamento degli episodi emorragici articolari, muscolari e mucocutanei, da lievi a moderati. Si possono raccomandare due regimi di dosaggio:

1) Da due a tre iniezioni di 90 µg per kg di peso corporeo somministrate ad intervalli di tre ore. Se viene richiesto un trattamento ulteriore, può essere somministrata un'altra dose di 90 µg per kg di peso corporeo.
2) Una singola iniezione di 270 µg per kg di peso corporeo.

La durata del trattamento domiciliare non deve protrarsi oltre le 24 ore. La durata del trattamento e l'intervallo tra le somministrazioni varia a seconda della gravità dell'emorragia, delle procedure invasive o dell'intervento chirurgico eseguito.

Non vi è esperienza clinica riguardo la somministrazione di una singola dose di 270 µg per kg di peso corporeo in pazienti anziani.

Episodi emorragici gravi
Si consiglia un dosaggio iniziale di 90 µg per kg di peso corporeo che potrebbe essere somministrato durante il trasporto nell'ospedale presso il quale il paziente viene solitamente trattato. La successiva somministrazione varia secondo il tipo e la gravità della emorragia. La frequenza di somministrazione dovrebbe essere inizialmente ogni 2 ore, sino al miglioramento clinico. Se è opportuno prolungare la terapia, l'intervallo fra una somministrazione e l'altra può essere aumentato sino a 3 ore per 1 - 2 giorni. Successivamente, gli intervalli tra le somministrazioni possono essere aumentati a 4, 6, 8 o 12 ore per il periodo di tempo ritenuto idoneo. Una emorragia estesa può essere trattata per 2 - 3 settimane, ma può anche essere ulteriormente prolungata se sussiste una giustificazione clinica.

Procedura invasiva/intervento chirurgico
Un dosaggio iniziale di 90 µg per kg di peso corporeo va somministrato immediatamente prima dell'intervento. La dose va ripetuta dopo 2 ore e in seguito ad intervalli di 2 - 3 ore per le prime 24 - 48 ore, in relazione al tipo di intervento effettuato e allo stato clinico del paziente. Nelle chirurgie maggiori il trattamento dovrebbe protrarsi per 6 - 7 giorni con intervalli fra una dose e l'altra di 2 - 4 ore. Successivamente l'intervallo tra le somministrazioni può essere portato a 6 - 8 ore per ulteriori 2 settimane di trattamento. Nelle chirurgie maggiori la terapia può essere protratta per un periodo di 2 - 3 settimane fino a guarigione.

Emofilia acquisita

Dose e intervallo tra le somministrazioni
NovoSeven deve essere somministrato appena possibile dopo l'inizio dell'episodio emorragico. La dose iniziale raccomandata, somministrata per iniezione in bolo endovenoso, è di 90 µg per kg di peso corporeo. Dopo la dose iniziale di NovoSeven, possono essere somministrate ulteriori iniezioni, se

richieste. La durata del trattamento e l'intervallo tra le iniezioni dipendono dalla gravità dell'emorragia, dalle procedure invasive o dall'intervento chirurgico effettuato.
L'intervallo iniziale tra le somministrazioni deve essere di 2 - 3 ore. Una volta ottenuta l'emostasi, l'intervallo tra le somministrazioni può essere portato progressivamente a 4, 6, 8 o 12 ore per il periodo di tempo in cui si ritiene che il trattamento sia indicato.

Deficit di fattore VII

Dose, range di dosaggio e intervallo di somministrazione
Il range di dosaggio consigliato per il trattamento di episodi emorragici negli adulti e nei bambini e per la prevenzione dell'emorragia in pazienti sottoposti ad intervento chirurgico o a procedure invasive è di 15 - 30 µg per kg di peso corporeo ogni 4 - 6 ore fino a raggiungere l'emostasi. La dose e la frequenza delle somministrazioni varia da paziente a paziente.

Popolazione pediatrica
Limitate esperienze cliniche nella profilassi a lungo termine sono state raccolte nella popolazione pediatrica al di sotto dei 12 anni di età che presentava un fenotipo clinico grave (vedere paragrafo 5.1).

La dose e la frequenza delle somministrazioni per la profilassi deve basarsi su risposte cliniche e varia da paziente a paziente.

Tromboastenia di Glanzmann

Dose, range di dosaggio e intervallo di somministrazione
Il range di dosaggio consigliato per il trattamento di episodi emorragici e per la prevenzione dei sanguinamenti in pazienti sottoposti ad intervento chirurgico o a procedure invasive è di 90 µg (range 80 - 120 µg) per kg di peso corporeo, con intervalli di 2 ore (1,5 - 2,5 ore). Per garantire un'emostasi efficace, è necessario somministrare un minimo di tre dosi. La via di somministrazione raccomandata è la somministrazione in bolo endovenoso poiché può comparire una mancanza di efficacia in associazione all'infusione continua.

Per quei pazienti che non sono refrattari, le piastrine sono la prima linea di trattamento per la Tromboastenia di Glanzmann.

Modo di somministrazione
Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6. Somministrare la soluzione in bolo endovenoso in 2 - 5 minuti.

Monitoraggio del trattamento – analisi di laboratorio

Non è necessario monitorare la terapia con NovoSeven. Il dosaggio deve essere stabilito in base alla gravità delle condizioni emorragiche e alla risposta clinica alla somministrazione di NovoSeven.

Dopo la somministrazione di rFVIIa, il tempo di protrombina (PT) e il tempo parziale di tromboplastina attivata (aPTT) si riducono, ma non è stata dimostrata alcuna correlazione tra PT e aPTT e l'efficacia clinica di rFVIIa.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1 o alle proteine bovine, di topo o di criceto.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

In condizioni patologiche nelle quali il fattore tissutale può essere espresso in modo più esteso del normale, vi può essere un potenziale rischio di sviluppo di eventi trombotici o di induzione della coagulazione intravascolare disseminata (DIC) in associazione al trattamento con NovoSeven.

Tali situazioni possono riguardare pazienti con aterosclerosi avanzata, lesione da schiacciamento, setticemia o DIC. A causa del rischio di complicazioni tromboemboliche, deve essere esercitata cautela nella somministrazione di NovoSeven in pazienti con una storia di patologia coronarica, di disturbi epatici, dopo interventi chirurgici, in neonati e in pazienti a rischio di eventi tromboembolici o coagulazione intravasale disseminata. In ognuna di queste situazioni, il potenziale beneficio del trattamento con NovoSeven deve essere valutato rispetto al rischio di queste complicazioni.

Poiché NovoSeven, come fattore VIIa della coagulazione ricombinante, può contenere tracce di IgG murine, IgG bovine ed altre proteine residue di coltura (proteine del siero di criceto e bovino), esiste la possibilità remota che i pazienti trattati con questo prodotto possano sviluppare ipersensibilità a queste proteine. In tali casi deve essere considerato il trattamento con antistaminici e.v.

Se si verificano reazioni allergiche o reazioni anafilattiche, la somministrazione deve essere immediatamente interrotta. In caso di shock, devono essere attuati i trattamenti medici standard. I pazienti devono essere informati dei primi segni di reazioni di ipersensibilità. Se tali sintomi si verificano, si raccomanda ai pazienti di sospendere immediatamente l'uso del prodotto e di contattare il medico.

In caso di gravi emorragie il prodotto deve essere somministrato preferibilmente in centri specializzati nel trattamento di pazienti emofiliaci con inibitori ai fattori VIII o IX della coagulazione, o se ciò non è possibile, in stretta collaborazione con un medico specializzato nel trattamento dell'emofilia.

Se l'emorragia non è tenuta sotto controllo è obbligatorio il trattamento ospedaliero. I pazienti o coloro che si occupano della loro assistenza devono informare il medico/l'ospedale di riferimento di tutti gli impieghi di NovoSeven non appena possibile.

I pazienti con deficit di fattore VII devono essere controllati per il tempo di protrombina e per l'attività coagulante del fattore VII prima e dopo la somministrazione di NovoSeven. Nel caso in cui l'attività del fattore VIIa non raggiunga i livelli attesi o l'emorragia non è controllata dopo le dosi raccomandate, si può sospettare la formazione di anticorpi e deve essere eseguita un'analisi anticorpale. Trombosi è stata segnalata in pazienti con deficit di fattore VII trattati con NovoSeven durante interventi chirurgici ma il rischio di trombosi in pazienti con deficit di fattoreVII trattati con NovoSeven non è noto (vedere paragrafo 5.1).

I pazienti con problemi ereditari rari di intolleranza al fruttosio, malassorbimento del glucosio o deficit di saccarasi-isomaltasi non devono prendere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non è noto il rischio di una potenziale interazione tra NovoSeven e i concentrati dei fattori della coagulazione. L'uso contemporaneo di concentrati del complesso protrombinico, attivati e non, deve essere evitato.

È stato riportato che gli antifibrinolitici riducono la perdita di sangue associata ad interventi chirurgici in pazienti emofilici, specialmente in chirurgia ortopedica e negli interventi che riguardano regioni ricche di attività fibrinolitica, come il cavo orale. Tuttavia, l'esperienza nella somministrazione di antifibrinolitici in concomitanza con il trattamento con rFVIIa è limitata.

Sulla base di uno studio non-clinico (vedere paragrafo 5.3) si raccomanda di non combinare rFVIIa e rFXIII. Non ci sono dati clinici disponibili sull'interazione tra rFVIIa e rFXIII.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

<u>Gravidanza</u>

In misura precauzionale, è preferibile evitare l'uso di NovoSeven durante la gravidanza. Dati su un numero limitato di gravidanze esposte secondo indicazioni approvate indicano l'assenza di effetti negativi del rFVIIa sulla gravidanza o sulla salute del feto/neonato. Fino ad oggi, non sono disponibili altri dati epidemiologici. Studi compiuti sugli animali non indicano effetti dannosi diretti e indiretti sulla gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo postnatale (vedere paragrafo 5.3).

Allattamento

Non è noto se rFVIIa venga escreto nel latte materno. L'escrezione di rFVIIa nel latte non è stata studiata negli animali. La decisione se continuare/sospendere l'allattamento o continuare/sospendere la terapia con NovoSeven deve essere presa considerando il beneficio dell'allattamento al seno per il bambino e il beneficio della terapia con NovoSeven per la donna.

Fertilità

Dati provenienti da studi non-clinici e post marketing non indicano effetti negativi del rFVIIa sulla fertilità maschile e femminile.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La maggior parte delle reazioni avverse al farmo riportate sono diminuita risposta terapeutica, piressia, eruzione cutanea, eventi tromboembolici arteriosi, prurito e orticaria. Queste reazioni sono riportate come non comuni (≥ 1/1.000, < 1/100).

Tabella delle reazioni avverse

Le frequenze delle reazioni avverse al farmaco sia gravi che non gravi sono elencate secondo la classificazione per sistemi e organi nella tabella seguente.

Patologie del sistema emolinfopoietico	
Raro (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	– Coagulazione intravascolare disseminata e relativi risultati di laboratorio compresi elevati livelli di D-dimero e diminuiti livelli di AT (vedere paragrafo 4.4) – Coagulopatia
Disturbi del sistema immunitario	
Raro (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	– Ipersensibilità (vedere Paragrafi 4.3 e 4.4)
Non nota	– Reazione anafilattica
Patologie del sistema nervoso	
Raro (≥1/10.000,< 1/1.000)	– Mal di testa.
Patologie vascolari	

Raro (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	– Eventi tromboembolici arteriosi (infarto miocardico, infarto cerebrale, ischemia cerebrale, occlusione dell'arteria cerebrale, accidente cerebrovascolare, trombosi dell'arteria renale, ischemia periferica, trombosi arteriosa periferica e ischemia intestinale) – Angina pectoris
Non comune (≥ 1/1.000, < 1/100)	– Eventi tromboembolici venosi (trombosi venosa profonda, trombosi nella sede di iniezione e.v., embolia polmonare, eventi tromboembolici del fegato compresa trombosi della vena porta, trombosi venosa renale, tromboflebite, tromboflebite superficiale e ischemia intestinale)
Non nota	– Trombo intracardiaco
Patologie gastrointestinali	
Raro (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	– Nausea
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Non comune (≥ 1/1.000, < 1/100)	– Eruzione cutanea (inclusi dermatite allergica ed eruzione cutanea eritematosa) – Prurito e orticaria
Non nota	– Vampate – Angioedema
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Non comune (≥ 1/1.000, < 1/100)	– Diminuita risposta terapeutica* – Piressia
Raro (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	– Reazione nella sede di iniezione incluso dolore al sito di iniezione
Esami diagnostici	
Raro (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	– Aumento dei prodotti di degradazione della fibrina – Aumento dei livelli di alanina aminotransferasi, fosfatasi alcalina, lattato deidrogenasi e protrombina
All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità. Le reazione avverse al farmaco riportate solo durante la fase post-marketing (cioè non negli studi clinici) sono presentati con una frequenza non nota.	

*E' stata riportata perdita di efficacia (diminuita risposta terapeutica). E' importante che il dosaggio di NovoSeven rispetti il dosaggio raccomandato come riportato nel paragrafo 4.2.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Formazione di anticorpi inibitori

Nell'esperienza post-marketing, non sono stati segnalati anticorpi inibitori verso NovoSeven o fattore VII in pazienti con emofilia A o B. Lo sviluppo di anticorpi inibitori verso NovoSeven sono stati segnalati in un registro dello studio osservazionale post-marketing di pazienti con deficit congenito del FVII.

Negli studi clinici in pazienti con deficit di fattore VII, la formazione di anticorpi verso NovoSeven e fattore VII è la sola reazione avversa al farmaco segnalata (frequenza: comune (≥ 1/100 e < 1/10)). In alcuni casi, gli anticorpi hanno mostrato un effetto inibitorio *in vitro*. Erano presenti fattori di rischio che possono aver contribuito allo sviluppo di anticorpi inclusi trattamenti precedenti con plasma umano e/o fattore VII plasma-derivato, grave mutazione del gene del fattore VII e sovradosaggio di NovoSeven. I pazienti con deficit di fattore VII trattati con NovoSeven devono essere controllati riguardo agli anticorpi verso il fattore VII (vedere paragrafo 4.4).

Eventi tromboembolici – arteriosi e venosi

Gli eventi tromboembolici arteriosi sono comuni (≥ 1/100 e <1/10) quando NovoSeven è somministrato a pazienti al di fuori delle indicazioni approvate. Un rischio maggiore di eventi avversi tromboembolici arteriosi (vedere tabella: Patologie vascolari) (5,6% in pazienti trattati con NovoSeven rispetto al 3,0% in pazienti trattati con placebo) è stato osservato in una meta-analisi di dati raccolti da studi controllati con placebo condotti al di fuori delle indicazioni approvate in varie impostazioni cliniche, ciascuna delle quali prevedeva caratteristiche distinte del paziente e quindi diversi profili di rischio intrinseco.

Al di fuori delle indicazioni approvate, la sicurezza e l'efficacia di NovoSeven non sono state stabilite pertanto NovoSeven non deve essere usato in tali situazioni.

Gli eventi tromboembolici possono portare ad arresto cardiaco.

Altre popolazioni particolari

Pazienti con emofilia acquisita

Studi clinici condotti su 61 pazienti con emofilia acquisita per un totale di 100 episodi trattati, hanno mostrato che in questi pazienti alcune reazioni avverse al farmaco sono riportate più frequentemente (1% sulla base degli episodi trattati): eventi tromboembolici arteriosi (occlusione dell'arteria cerebrale, accidente cerebrovascolare), eventi tromboembolici venosi (embolia polmonare e trombosi venosa profonda), angina pectoris, nausea, piressia, rash eritematoso ed esami diagnostici sui livelli aumentati di prodotti della degradazione della fibrina.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema di segnalazione riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Negli studi clinici non sono state studiate le dosi limite di tossicità di NovoSeven.

In 16 anni sono stati riportati quattro casi di sovradosaggio in pazienti con emofilia. La sola complicazione riportata legata ad un sovradosaggio era un lieve aumento transitorio della pressione arteriosa in un paziente di 16 anni trattato con 24 mg di rFVIIa invece che con 5,5 mg.
Nessun caso di sovradosaggio è stato riportato in pazienti con emofilia acquisita o tromboastenia di Glanzmann.

In pazienti con deficit di fattore VII, per cui la dose consigliata è 15 - 30 µg/kg di rFVIIa, un episodio di sovradosaggio è stato associato ad un evento trombotico (ictus occipitale) in un paziente anziano (> 80 anni) maschio trattato con una dose 10 - 20 volte superiore a quella raccomandata. Inoltre, lo sviluppo di anticorpi verso NovoSeven e FVII è stato associato ad un sovradosaggio in un paziente con deficit di fattore VII.

Lo schema del dosaggio non deve essere intenzionalmente aumentata al di sopra delle dosi raccomandate per mancanza di informazioni sui rischi aggiuntivi in cui si può incorrere.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Fattori della coagulazione. Codice ATC: B02BD08

Meccanismo d'azione
NovoSeven contiene il fattore VII attivato della coagulazione da DNA ricombinante. Il meccanismo d'azione include il legame del fattore VIIa con il fattore tissutale esposto. Questo complesso attiva il fattore IX nel fattore IXa e il fattore X nel fattore Xa, innescando la trasformazione di quantità ridotte di protrombina in trombina. La trombina porta all'attivazione delle piastrine e dei fattori V e VIII nel punto della lesione e alla formazione del tappo emostatico in seguito alla conversione del fibrinogeno in fibrina. Dosi farmacologiche di NovoSeven attivano il fattore X direttamente sulla superficie delle piastrine attivate, localizzate nel punto della lesione, indipendentemente dal fattore tissutale. Questo risulta nella trasformazione della protrombina in grandi quantità di trombina indipendentemente dal fattore tissutale.
L'effetto farmacodinamico del fattore VIIa porta ad un incremento della formazione locale di fattore Xa, di trombina e di fibrina.

Un rischio teorico di sviluppo dell'attivazione sistemica della coagulazione non può essere completamente escluso in pazienti affetti da patologie predisponenti alla DIC.

In un registro dello studio osservazionale (F7HAEM-3578) condotto su soggetti con deficit congenito di FVII, in 22 pazienti pediatrici (al di sotto dei 12 anni di età) con deficit di fattore VII e fenotipo clinicograve , la dose media per la profilassi a lungo termine contro il sanguinamento è stata di 30 µg/kg (da 17 µg/kg a 200 µg/kg; la dose usata più spesso è stata di 30 µg/kg in 10 pazienti) con una frequenza della dose media di 3 dosi a settimana (da 1a 7; la frequenza della dose più spesso riportata è stata di 3 volte a settimana per 13 pazienti).

Nello stesso registro 3 pazienti su 91 pazienti operati hanno avuto eventi tromboembolici.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Soggetti sani

Distribuzione, clearence e linearità
Usando il test di coagulazione sul fattore VII, la farmacocinetica di rFVIIa è stata studiata in 35 soggetti sani, caucasici e giapponesi, in uno studio a dosi crescenti. I soggetti erano divisi per sesso ed etnia e trattati con 40, 80 e 160 µg di rFVIIa per kg di peso corporeo (3 dosi per ciascuno) e/o placebo. La farmacocinetica è risultata molto simile tra i sessi e i gruppi etnici. Il volume di distribuzione medio allo steady state oscillava tra 130 e 165 ml/kg, il valore medio di clearance era compreso tra 33,3 e 37,2 ml/h x kg.
Il valore medio finale dell'emivita era tra 3,9 e 6,0 ore.
I profili farmacocinetici hanno mostrato una proporzionalità al dosaggio.

Emofilia A e B con inibitori

Distribuzione, clearence e linearità
Usando il test di coagulazione sul fattore VIIa, le proprietà farmacocinetiche di rFVIIa sono state studiate in 12 pazienti pediatrici (2 – 12 anni) e 5 pazienti adulti in stato di non sanguinamento.
Il volume medio di distribuzione allo steady state è stato di 196 ml/kg nei pazienti pediatrici e 159 ml/kg negli adulti.
La clearance media è risultata essere di circa il 50% più elevata nei pazienti pediatrici rispetto agli adulti (78 rispetto a 53 ml/h x kg), mentre il valore medio finale dell'emivita è risultato pari a 2,3 ore in entrambi i gruppi. Il volume di distribuzione medio allo steady state era di 196 ml/kg nei pazienti pediatrici e 159 ml/kg negli adulti. La clearance appare essere correlata con l'età, pertanto nei pazienti più giovani può essere maggiore del 50%.
La proporzionalità della dose è stata determinata nei bambini con dosi sperimentali di 90 e 180 µg per kg di peso corporeo, in accordo con i precedenti risultati a dosi inferiori (17,5 – 70 µg/kg di rFVIIa).

Deficit di fattore VII

Distribuzione e clearance
La farmacocinetica della singola dose di NovoSeven, 15 e 30 µg per kg di peso corporeo, non ha mostrato differenze significative tra le due dosi utilizzate relativamente ai parametri indipendenti dalla dose:
Volume di distribuzione allo steady state (280 – 290 ml/kg), emivita (2,82 – 3,11 h), clearance corporea totale (70,8 – 79,1 ml/h x kg), tempo medio di permanenza (3,75 – 3,80 h).
Il recupero medio di plasma in vivo è stato pari al 20% circa.

Tromboastenia di Glanzmann

La farmacocinetica di rFVIIa nei pazienti con tromboastenia di Glanzmann non è stata ancora studiata; tuttavia, si prevedono comportamenti simili a quelli riscontrati nei pazienti con emofilia A e B.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tutti i risultati del programma di sicurezza preclinica sono stati correlati agli effetti farmacologici del rFVIIa.

In un avanzato modello sperimentale cardiovascolare condotto su scimmie cynomolgus, un potenziale effetto sinergico del trattamento combinato di rFXIII e rFVIIa, a dosi inferiori rispetto alla somministrazione dei singoli componenti, si è manifestato con un'eccessiva risposta farmacologica (trombosi e morte).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polvere
Sodio cloruro
Calcio cloruro diidrato
Glicilglicina
Polisorbato 80
Mannitolo
Saccarosio
Metionina
Acido cloridrico (per aggiustamento del pH)
Sodio idrossido (per aggiustamento del pH)

Solvente
Istidina
Acido cloridrico (per aggiustamento del pH)

Sodio idrossido (per aggiustamento del pH)
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

NovoSeven non deve essere miscelato con soluzioni infusionali o essere somministrato in flebo.

6.3 Periodo di validità

Il periodo di validità in confezionamento integro è 3 anni quando il prodotto è conservato sotto 25°C.

Dopo la ricostituzione la stabilità chimico-fisica è stata dimostrata per 6 ore a 25°C e 24 ore a 5°C. Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non viene utilizzato immediatamente, il tempo e le condizioni di conservazione prima dell'uso sono di responsabilità dell'utilizzatore e non si devono superare le 24 ore a temperatura 2°C - 8°C, a meno che la ricostituzione sia stata effettuata in condizioni asettiche controllate e convalidate. La soluzione ricostituita deve essere conservata nel flaconcino.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

– Conservare polvere e solvente al di sotto di 25°C.
– Conservare polvere e solvente al riparo dalla luce.
– Non congelare per prevenire danni al flaconcino di solvente/siringa preriempita.
– Per le condizioni di conservazione del prodotto ricostituito, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Il solvente di NovoSeven è fornito o in un flaconcino o in una siringa preriempita. E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

La confezione di NovoSeven contiene o
– 1 flaconcino (2 ml) con polvere bianca per soluzione iniettabile
– 1 flaconcino (2 ml) con solvente per la ricostituzione

oppure

– 1 flaconcino (2 ml) con polvere bianca per soluzione iniettabile
– 1 siringa preriempita (3 ml) con solvente per la ricostituzione
– 1 stantuffo
– 1 adattatore per flaconcino

Flaconcino: flaconcino di vetro di tipo I chiuso con un tappo di gomma clorobutilica coperto con un cappuccio di alluminio. Il flaconcino chiuso è provvisto di un cappuccio anti-manomissione staccabile di polipropilene.

Siringa preriempita: canna di vetro di tipo I con un corpo mobile di polipropilene e uno stantuffo di gomma bromobutilica. Il cappuccio della siringa è costituito da gomma bromobutilica e sigillo di garanzia staccabile di polipropilene.

Stantuffo: in polipropilene.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il solvente di NovoSeven è fornito o in un flaconcino o in una siringa preriempita. Non tutte le confezioni potrebbero essere commercializzate. Seguire le procedure per entrambi le confezioni come descritte sotto.

Polvere in flaconcino e solvente in flaconcino:

Usare sempre una tecnica asettica

Ricostituzione

- I flaconcini di NovoSeven polvere e solvente devono essere a temperatura ambiente alla ricostituzione. Rimuovere i cappucci protettivi di plastica dai due flaconcini. Se i cappucci sono mancanti o persi, non usare i flaconcini. Pulire i tappi di gomma sui flaconcini con tamponi con alcool e lasciarli asciugare prima dell'uso. Usare una siringa monouso di appropriate dimensioni e un adattatore per il flaconcino, un ago di trasferimento (20 - 26G) o un altro dispositivo adatto.

- Attaccare l'adattatore al flaconcino del solvente. Se si usa un ago di trasferimento, avvitare l'ago strettamente alla siringa.

- Tirare all'indietro lo stantuffo per aspirare nella siringa una quantità di aria corrispondente al volume di solvente contenuto nel flaconcino del solvente (nella siringa, ml corrisponde a cc).

- Agganciare la siringa saldamente all'adattatore sul flaconcino del solvente. Se si usa un ago di trasferimento, inserire l'ago nel tappo di gomma del flaconcino del solvente. Iniettare l'aria nel flaconcino premendo lo stantuffo fino a che non si avverte una netta resistenza.

- Tenere la siringa con il flaconcino del solvente capovolto. Se si usa un ago di trasferimento, assicurarsi che la punta dell'ago sia nel solvente. Tirare lo stantuffo per aspirare il solvente nella siringa.

- Rimuovere il flaconcino del solvente vuoto. Se si usa un adattatore, inclinare la siringa per rimuoverlo dal flaconcino.

- Agganciare la siringa con l'adattatore del flaconcino o l'ago di trasferimento al flaconcino contenente la polvere. Se si usa un ago di trasferimento, assicurarsi di perforare il centro del tappo di gomma. Tenere la siringa leggermente inclinata con il flaconcino rivolto verso il basso. Premere leggermente il pistoncino per iniettare il solvente nel flaconcino con la polvere. Assicurarsi di non dirigere il getto del solvente direttamente sulla polvere di NovoSeven per evitare la formazione di schiuma.

- Far ruotare delicatamente il flaconcino fino a che la polvere non sarà disciolta. Non agitare il flaconcino per evitare la formazione di schiuma.

La soluzione ricostituita di NovoSeven appare incolore e dovrebbe essere osservata attentamente prima della somministrazione per individuare eventuali particelle e alterazione del colore.

Non conservare NovoSeven ricostituito in siringhe di plastica.

Si consiglia di somministrare NovoSeven immediatamente dopo la ricostituzione.

Somministrazione

- Assicurarsi che lo stantuffo rimanga premuto completamente prima di capovolgere la siringa (esso potrebbe essere spinto in fuori dalla pressione della siringa). Se si usa un ago di trasferimento, assicurarsi che la punta dell'ago sia nella soluzione. Tenere la siringa col flaconcino capovolto e tirare lo stantuffo per aspirare tutta la soluzione iniettabile nella siringa.

- Se si usa un adattatore, svitare l'adattatore con il flaconcino vuoto. Se si usa un ago di trasferimento, rimuovere l'ago dal flaconcino, rimettere il cappuccio sull'ago, e svitare l'ago dalla siringa.

- NovoSeven è ora pronto per essere iniettato. Individuare un punto adatto e iniettare lentamente NovoSeven in vena in 2 - 5 minuti senza rimuovere l'ago dal punto di iniezione.

Gettare la siringa, i flaconcini e qualsiasi prodotto inutilizzato adottando le necessarie precauzioni. Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Polvere in flaconcino e solvente in siringa preriempita:

Usare sempre una tecnica asettica.

Ricostituzione

- Il flaconcino di NovoSeven polvere e la siringa preriempita con il solvente devono essere a temperatura ambiente durante la ricostituzione. Rimuovere il cappuccio di plastica dal flaconcino. Se il cappuccio è mancante o perso, non usare il flaconcino. Pulire il tappo di gomma sul flaconcino con tamponi con alcool e lasciare asciugare prima dell'uso. Non toccare il tappo di gomma dopo averlo pulito.

- Rimuovere il sigillo protettivo dall'adattatore per il flaconcino. Non togliere l'adattatore dal cappuccio protettivo. Se il sigillo protettivo non è chiuso ermeticamente o è rotto, non utilizzare l'adattatore. Girare il cappuccio protettivo, e agganciare l'adattatore del flaconcino sul flaconcino. Premere leggermente il cappuccio di protezione con il pollice e l'indice. Togliere il cappuccio protettivo dall'adattatore.

- Avvitare lo stantuffo in senso orario al pistone all'interno della siringa pre-riempita fino a sentire resistenza. Togliere il cappuccio della siringa dalla siringa pre-riempita piegando verso il basso fino alla rottura. Non toccare la punta della siringa sotto il cappuccio della siringa. Se il cappuccio della siringa è allentato o mancante, non usare la siringa pre-riempita.

- Avvitare la siringa pre-riempita saldamente al flaconcino fino a sentire resistenza. Tenere la siringa pre-riempita leggermente inclinata con il flaconcino rivolto verso il basso. Spingere lo stantuffo per iniettare tutto il solvente nel flaconcino. Tenere lo stantuffo premuto e ruotare il flaconcino delicatamente fino a quando tutta la polvere non si scioglie. Non agitare il flaconcino poichè questo causa formazione di schiuma.

Se è necessaria una dose maggiore, ripetere la procedura con altri flaconcini, siringhe pre-riempite e adattatori per il flaconcino.

La soluzione ricostituita di NovoSeven è incolore e deve essere ispezionata visivamente prima della somministrazione per la presenza di particelle e alterazione del colore.

Si raccomanda l'uso di NovoSeven immediatamente dopo la ricostituzione. Per le condizioni di conservazione del medicinale ricostituito, vedere il paragarafo 6.3.

Somministrazione

- Tenere lo stantuffo premuto a fondo. Ruotare la siringa con il flaconcino rivolto verso il basso. Smettere di premere lo stantuffo e lasciarlo tornare inidetro da solo, mentre la soluzione ricostituita riempie la siringa. Tirare lo stantuffo leggermente verso il basso per aspirare la soluzione miscelata nella siringa.

- Tenendo il flaconcino rivolto verso il basso, picchiettare delicatamente la siringa per far salire eventuali bolle d'aria verso l'alto. Spingere lo stantuffo lentamente fino a quando tutte le bolle d'aria siano salite.
  Se non è richiesta l'intera dose, usare la scala sulla siringa per vedere quanta soluzione miscelata è somministrata.

- Svitare l’adattatore con il flaconcino.

- NovoSeven è pronto per l’iniezione. Individuare un sito adatto e somministrare lentamente NovoSeven in vena per 2 - 5 minuti senza rimuovere l’ago dal sito di iniezione.

Gettare i materiali utilizzati. Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Danimarca

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/96/006/005
EU/1/96/006/009

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 23 febbraio 1996
Data dell’ultimo rinnovo: 23 febbraio 2006

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) http://www.ema.europa.eu

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

NovoSeven 5 mg (250 KUI) polvere e solvente per soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

NovoSeven si presenta come polvere e solvente per soluzione iniettabile contenente 5 mg di eptacog alfa (attivato) per flaconcino (corrispondente a 250 KUI/flaconcino).
1 KUI equivale a 1000 UI (Unità Internazionali).

Eptacog alfa (attivato) è il fattore VIIa (rFVIIa) ricombinante della coagulazione con una massa molecolare di circa 50.000 dalton prodotto con cellule renali di criceto neonato (cellule BHK) mediante tecnologia del DNA ricombinante.

Dopo la ricostituzione, il prodotto contiene 1 mg/ml di eptacog alfa (attivato) e 10 mg/ml di saccarosio quando ricostituito con il solvente.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile.

Polvere liofilizzata bianca. Solvente: soluzione limpida incolore. La soluzione ricostituita ha un pH approssimativamente uguale a 6.0.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

NovoSeven è indicato per il trattamento di episodi emorragici e nella prevenzione di sanguinamenti durante gli interventi chirurgici a cui ci si sta sottoponendo o procedure invasive nei seguenti gruppi di pazienti

- in pazienti con emofilia congenita con inibitori verso i fattori VIII o IX della coagulazione > 5 Unità Bethesda (UB)
- in pazienti con emofilia congenita che si prevede possano avere una risposta anamnestica intensa alla somministrazione di fattore VIII o fattore IX
- in pazienti con emofilia acquisita
- in pazienti con deficit del fattore VII congenito
- in pazienti con tromboastenia di Glanzmann con anticorpi verso GP IIb - IIIa e/o HLA e con refrattarietà alla trasfusione piastrinica presente o passata.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato sotto la supervisione di un medico esperto nel trattamento dell'emofilia e/o dei disturbi della coagulazione.

Posologia

Emofilia A o B con inibitori o quando si prevede una risposta anamnestica intensa

Dose
NovoSeven deve essere somministrato il prima possibile dopo l'insorgenza di un episodio emorragico. Si raccomanda una dose iniziale di 90 µg per kg di peso corporeo somministrato in bolo venoso.

Dopo la dose iniziale di NovoSeven, ulteriori iniezioni possono essere ripetute. La durata del trattamento e l'intervallo tra le somministrazioni varia a seconda della gravità dell'emorragia, delle procedure invasive o dell'intervento chirurgico eseguito.

Popolazione pediatrica
L'esperienza clinica attuale non giustifica in generale una differenza di dosaggio nei bambini rispetto agli adulti, sebbene la clearance nei bambini sia più rapida che negli adulti. Pertanto, nei pazienti pediatrici possono essere necessarie dosi di rFVIIa più elevate per ottenere concentrazioni plasmatiche simili a quelle dei pazienti adulti (vedere Paragrafo 5.2).

Intervallo di somministrazione
Inizialmente ogni 2 - 3 ore per ottenere l'emostasi.
Se è necessario continuare la terapia, una volta raggiunta un'emostasi efficace, l'intervallo di somministrazione può essere aumentato ad ogni 4, 6, 8 o 12 ore per il periodo di tempo in cui il trattamento è indicato.

Episodi emorragici da lievi a moderati (incluso trattamento domiciliare)
L'intervento precoce è risultato essere efficace nel trattamento degli episodi emorragici articolari, muscolari e mucocutanei, da lievi a moderati. Si possono raccomandare due regimi di dosaggio:

1) Da due a tre iniezioni di 90 µg per kg di peso corporeo somministrate ad intervalli di tre ore. Se viene richiesto un trattamento ulteriore, può essere somministrata un'altra dose di 90 µg per kg di peso corporeo.
2) Una singola iniezione di 270 µg per kg di peso corporeo.

La durata del trattamento domiciliare non deve protrarsi oltre le 24 ore. La prosecuzione del trattamento domiciliare può essere considerata solo dopo aver consultato il centro per il trattamento dell'emofilia.

Non vi è esperienza clinica riguardo la somministrazione di una singola dose di 270 µg per kg di peso corporeo in pazienti anziani.

Episodi emorragici gravi
Si consiglia un dosaggio iniziale di 90 µg per kg di peso corporeo che potrebbe essere somministrato durante il trasporto nell'ospedale presso il quale il paziente viene solitamente trattato. La successiva somministrazione varia secondo il tipo e la gravità della emorragia. La frequenza di somministrazione dovrebbe essere inizialmente ogni 2 ore, sino al miglioramento clinico. Se è opportuno prolungare la terapia, l'intervallo fra una somministrazione e l'altra può essere aumentato sino a 3 ore per 1 - 2 giorni. Successivamente, gli intervalli tra le somministrazioni possono essere aumentati a 4, 6, 8 o 12 ore per il periodo di tempo ritenuto idoneo. Una emorragia estesa può essere trattata per 2 - 3 settimane, ma può anche essere ulteriormente prolungata se sussiste una giustificazione clinica.

Procedura invasiva/intervento chirurgico
Un dosaggio iniziale di 90 µg per kg di peso corporeo va somministrato immediatamente prima dell'intervento. La dose va ripetuta dopo 2 ore e in seguito ad intervalli di 2 - 3 ore per le prime 24 - 48 ore, in relazione al tipo di intervento effettuato e allo stato clinico del paziente. Nelle chirurgie maggiori il trattamento dovrebbe protrarsi per 6 - 7 giorni con intervalli fra una dose e l'altra di 2 - 4 ore. Successivamente l'intervallo tra le somministrazioni può essere portato a 6 - 8 ore per ulteriori 2 settimane di trattamento. Nelle chirurgie maggiori la terapia può essere protratta per un periodo di 2 - 3 settimane fino a guarigione.

Emofilia acquisita

Dose e intervallo tra le somministrazioni
NovoSeven deve essere somministrato appena possibile dopo l'inizio dell'episodio emorragico. La dose iniziale raccomandata, somministrata per iniezione in bolo endovenoso, è di 90 µg per kg di peso corporeo. Dopo la dose iniziale di NovoSeven, possono essere somministrate ulteriori iniezioni, se

richieste. La durata del trattamento e l'intervallo tra le iniezioni dipendono dalla gravità dell'emorragia, dalle procedure invasive o dall'intervento chirurgico effettuato.
L'intervallo iniziale tra le somministrazioni deve essere di 2 - 3 ore. Una volta ottenuta l'emostasi, l'intervallo tra le somministrazioni può essere portato progressivamente a 4, 6, 8 o 12 ore per il periodo di tempo in cui si ritiene che il trattamento sia indicato.

Deficit di fattore VII

Dose, range di dosaggio e intervallo di somministrazione
Il range di dosaggio consigliato per il trattamento di episodi emorragici negli adulti e nei bambini e per la prevenzione dell'emorragia in pazienti sottoposti ad intervento chirurgico o a procedure invasive è di 15 - 30 µg per kg di peso corporeo ogni 4 - 6 ore fino a raggiungere l'emostasi. La dose e la frequenza delle somministrazioni varia da paziente a paziente.

Popolazione pediatrica
Limitate esperienze cliniche nella profilassi a lungo termine sono state raccolte nella popolazione pediatrica al di sotto dei 12 anni di età che presentava un fenotipo clinico grave (vedere paragrafo 5.1).

La dose e la frequenza delle somministrazioni per la profilassi deve basarsi su risposte cliniche e varia da paziente a paziente.

Tromboastenia di Glanzmann

Dose, range di dosaggio e intervallo di somministrazione
Il range di dosaggio consigliato per il trattamento di episodi emorragici e per la prevenzione dei sanguinamenti in pazienti sottoposti ad intervento chirurgico o a procedure invasive è di 90 µg (range 80 - 120 µg) per kg di peso corporeo, con intervalli di 2 ore (1,5 - 2,5 ore). Per garantire un'emostasi efficace, è necessario somministrare un minimo di tre dosi. La via di somministrazione raccomandata è la somministrazione in bolo endovenoso poiché può comparire una mancanza di efficacia in associazione all'infusione continua.

Per quei pazienti che non sono refrattari, le piastrine sono la prima linea di trattamento per la Tromboastenia di Glanzmann.

Modo di somministrazione
Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6. Somministrare la soluzione in bolo endovenoso in 2 - 5 minuti.

Monitoraggio del trattamento – analisi di laboratorio

Non è necessario monitorare la terapia con NovoSeven. Il dosaggio deve essere stabilito in base alla gravità delle condizioni emorragiche e alla risposta clinica alla somministrazione di NovoSeven.

Dopo la somministrazione di rFVIIa il tempo di protrombina (PT) e il tempo parziale di tromboplastina attivata (aPTT) si riducono, ma non è stata dimostrata alcuna correlazione tra PT e aPTT e l'efficacia clinica di rFVIIa.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1 o alle proteine bovine, di topo o di criceto.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

In condizioni patologiche nelle quali il fattore tissutale può essere espresso in modo più esteso del normale, vi può essere un potenziale rischio di sviluppo di eventi trombotici o di induzione della coagulazione intravascolare disseminata (DIC) in associazione al trattamento con NovoSeven.

Tali situazioni possono riguardare pazienti con aterosclerosi avanzata, lesione da schiacciamento, setticemia o DIC. A causa del rischio di complicazioni tromboemboliche, deve essere esercitata cautela nella somministrazione di NovoSeven in pazienti con una storia di patologia coronarica, di disturbi epatici, dopo interventi chirurgici, in neonati e in pazienti a rischio di eventi tromboembolici o coagulazione intravasale disseminata. In ognuna di queste situazioni, il potenziale beneficio del trattamento con NovoSeven deve essere valutato rispetto al rischio di queste complicazioni.

Poiché NovoSeven, come fattore VIIa della coagulazione ricombinante, può contenere tracce di IgG murine, IgG bovine ed altre proteine residue di coltura (proteine del siero di criceto e bovino), esiste la possibilità remota che i pazienti trattati con questo prodotto possano sviluppare ipersensibilità a queste proteine. In tali casi deve essere considerato il trattamento con antistaminici e.v.

Se si verificano reazioni allergiche o reazioni anafilattiche, la somministrazione deve essere immediatamente interrotta. In caso di shock, devono essere attuati i trattamenti medici standard. I pazienti devono essere informati dei primi segni di reazioni di ipersensibilità. Se tali sintomi si verificano, si raccomanda ai pazienti di sospendere immediatamente l'uso del prodotto e di contattare il medico.

In caso di gravi emorragie il prodotto deve essere somministrato preferibilmente in centri specializzati nel trattamento di pazienti emofiliaci con inibitori ai fattori VIII o IX della coagulazione, o se ciò non è possibile, in stretta collaborazione con un medico specializzato nel trattamento dell'emofilia.

Se l'emorragia non è tenuta sotto controllo è obbligatorio il trattamento ospedaliero. I pazienti o coloro che si occupano della loro assistenza devono informare il medico/l'ospedale di riferimento di tutti gli impieghi di NovoSeven non appena possibile.

I pazienti con deficit di fattore VII devono essere controllati per il tempo di protrombina e per l'attività coagulante del fattore VII prima e dopo la somministrazione di NovoSeven. Nel caso in cui l'attività del fattore VIIa non raggiunga i livelli attesi o l'emorragia non è controllata dopo le dosi raccomandate, si può sospettare la formazione di anticorpi e deve essere eseguita un'analisi anticorpale. Eventi trombotici sono stati segnalati in pazienti con deficit di fattore VII trattati con NovoSeven durante interventi chirurgici ma il rischio di trombosi in pazienti con deficit di fattore VII trattati con NovoSeven non è noto (vedere paragrafo 5.1).
I pazienti con intolleranza al fruttosio, cattivo assorbimento del glucosio o deficienza di saccarosio-isomaltasi devono prestare particolare attenzione a questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non è noto il rischio di una potenziale interazione tra NovoSeven e i concentrati dei fattori della coagulazione. L'uso contemporaneo di concentrati del complesso protrombinico, attivati e non, deve essere evitato.

È stato riportato che gli antifibrinolitici riducono la perdita di sangue associata ad interventi chirurgici in pazienti emofilici, specialmente in chirurgia ortopedica e negli interventi che riguardano regioni ricche di attività fibrinolitica, come il cavo orale. Tuttavia, l'esperienza nella somministrazione di antifibrinolitici in concomitanza con il trattamento con rFVIIa è limitata.

Sulla base di uno studio non-clinico (vedere paragrafo 5.3) si raccomanda di non combinare rFVIIa e rFXIII. Non ci sono dati clinici disponibili sull'interazione tra rFVIIa e rFXIII.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

In misura precauzionale, è preferibile evitare l'uso di NovoSeven durante la gravidanza. Dati su un numero limitato di gravidanze esposte secondo indicazioni approvate indicano l'assenza di effetti

negativi del rFVIIa sulla gravidanza o sulla salute del feto/neonato. Fino ad oggi, non sono disponibili altri dati epidemiologici. Studi compiuti sugli animali non indicano effetti dannosi diretti e indiretti sulla gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo postnatale (vedere paragrafo 5.3).

Allattamento

Non è noto se rFVIIa venga escreto nel latte materno. L'escrezione di rFVIIa nel latte non è stata studiata negli animali. La decisione se continuare/sospendere l'allattamento o continuare/sospendere la terapia con NovoSeven deve essere presa considerando il beneficio dell'allattamento al seno per il bambino e il beneficio della terapia con NovoSeven per la donna.

Fertilità

Dati provenienti da studi non-clinici e post marketing non indicano effetti negativi del rFVIIa sulla fertilità maschile e femminile.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse al farmaco più frequentemente riportate sono ridotta risposta terapeutica, piressia, eruzione cutanea, eventi tromboembolici arteriosi, prurito e orticaria. Queste reazioni sono riportate come non comuni (≥ 1/1.000, < 1/100).

Tabella delle reazioni avverse

Le frequenze delle reazioni avverse al farmaco sia gravi che non gravi sono elencate secondo la classificazione per sistemi e organi nella tabella seguente.

Patologie del sistema emolinfopoietico	
Raro (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	– Coagulazione intravascolare disseminata e relativi risultati di laboratorio compresi elevati livelli di D-dimero e diminuiti livelli di AT (vedere paragrafo 4.4) – Coagulopatia
Disturbi del sistema immunitario	
Raro (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	– Ipersensibilità (vedere paragrafi 4.3 e 4.4)
Non nota	– Reazione anafilattica
Patologie del sistema nervoso	
Raro (≥ 1/10.000,< 1/1.000)	– Mal di testa
Patologie vascolari	
Raro (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	– Eventi tromboembolici arteriosi (infarto miocardico, infarto cerebrale,

	ischemia cerebrale, occlusione dell'arteria cerebrale, accidente cerebrovascolare, trombosi dell'arteria renale, ischemia periferica, trombosi arteriosa periferica e ischemia intestinale) – Angina pectoris
Non comune (≥ 1/1.000, < 1/100)	– Eventi tromboembolici venosi (trombosi venosa profonda, trombosi nella sede di iniezione e.v., embolia polmonare, eventi tromboembolici del fegato compresa trombosi della vena porta, trombosi venosa renale, tromboflebite, tromboflebite superficiale e ischemia intestinale)
Non nota	– Trombo intracardiaco
Patologie gastrointestinali	
Raro (≥1/10.000, < 1/1.000)	– Nausea
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Non comune (≥ 1/1.000, < 1/100)	– Eruzione cutanea (inclusi dermatite allergica ed eruzione cutanea eritematosa) – Prurito e orticaria
Non nota	– Vampate – Angioedema
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Non comune (≥ 1/1.000, < 1/100)	– Diminuita risposta terapeutica* – Piressia
Raro (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	– Reazione nella sede di iniezione incluso dolore al sito di iniezione
Esami diagnostici	
Raro (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	– Aumento dei prodotti di degradazione della fibrina – Aumento dei livelli di alanina aminotransferasi, fosfatasi alcalina, lattato deidrogenasi e protrombina
All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità. Le reazione avverse al farmaco riportate solo durante la fase post-marketing (cioè non negli studi clinici) sono presentati con una frequenza non nota.	

*E' stata riportata perdita di efficacia (diminuita risposta terapeutica). E' importante che il dosaggio di NovoSeven rispetti il dosaggio raccomandato come riportato nel paragrafo 4.2.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Formazione di anticorpi inibitori

Nell'esperienza post-marketing, non sono stati segnalati anticorpi inibitori verso NovoSeven o fattore VII in pazienti con emofilia A o B. Lo sviluppo di anticorpi inibitori verso NovoSeven sono stati segnalati in un registro dello studio osservazionale post-marketing di pazienti con deficit congenito del FVII.

Negli studi clinici in pazienti con deficit di fattore VII, la formazione di anticorpi verso NovoSeven e fattore VII è la sola reazione avversa al farmaco segnalata (frequenza: comune (≥ 1/100 e < 1/10)). In alcuni casi, gli anticorpi hanno mostrato un effetto inibitorio *in vitro*. Erano presenti fattori di rischio che possono aver contribuito allo sviluppo di anticorpi inclusi trattamenti precedenti con plasma umano e/o fattore VII plasma-derivato, grave mutazione del gene del fattore VII e sovradosaggio di NovoSeven. I pazienti con deficit di fattore VII trattati con NovoSeven devono essere controllati riguardo agli anticorpi verso il fattore VII (vedere paragrafo 4.4).

Eventi tromboembolici – arteriosi e venosi

Gli eventi tromboembolici arteriosi sono comuni (≥ 1/100 e <1/10) quando NovoSeven è somministrato a pazienti al di fuori delle indicazioni approvate. Un rischio maggiore di eventi avversi tromboembolici arteriosi (vedere tabella: Patologie vascolari) (5,6% in pazienti trattati con NovoSeven rispetto al 3,0% in pazienti trattati con placebo) è stato osservato in una meta-analisi di dati raccolti da studi controllati con placebo condotti al di fuori delle indicazioni approvate in varie impostazioni cliniche, ciascuna delle quali prevedeva caratteristiche distinte del paziente e quindi diversi profili di rischio intrinseco.

Al di fuori delle indicazioni approvate, la sicurezza e l'efficacia di NovoSeven non sono state stabilite pertanto NovoSeven non deve essere usato in tali situazioni.

Gli eventi tromboembolici possono portare ad arresto cardiaco.

Altre popolazioni particolari

Pazienti con emofilia acquisita

Studi clinici condotti su 61 pazienti con emofilia acquisita per un totale di 100 episodi trattati, hanno mostrato che in questi pazienti alcune reazioni avverse al farmaco sono riportate più frequentemente (1% sulla base degli episodi trattati): eventi tromboembolici arteriosi (occlusione dell'arteria cerebrale, accidente cerebrovascolare), eventi tromboembolici venosi (embolia polmonare e trombosi venosa profonda), angina pectoris, nausea, piressia, rash eritematoso ed esami diagnostici sui livelli aumentati di prodotti della degradazione della fibrina.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema di segnalazione riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Negli studi clinici non sono state studiate le dosi limite di tossicità di NovoSeven.

In 16 anni sono stati riportati quattro casi di sovradosaggio in pazienti con emofilia. La sola complicazione riportata legata ad un sovradosaggio era un lieve aumento transitorio della pressione arteriosa in un paziente di 16 anni trattato con 24 mg di rFVIIa invece che con 5,5 mg.
Nessun caso di sovradosaggio è stato riportato in pazienti con emofilia acquisita o tromboastenia di Glanzmann.

In pazienti con deficit di fattore VII, per cui la dose consigliata è 15 - 30 µg/kg di rFVIIa, un episodio di sovradosaggio è stato associato ad un evento trombotico (ictus occipitale) in un paziente anziano (> 80 anni) maschio trattato con una dose 10 - 20 volte superiore a quella raccomandata. Inoltre, lo sviluppo di anticorpi verso NovoSeven e FVII è stato associato ad un sovradosaggio in un paziente con deficit di fattore VII.

Lo schema del dosaggio non deve essere intenzionalmente aumentata al di sopra delle dosi raccomandate per mancanza di informazioni sui rischi aggiuntivi in cui si può incorrere.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Fattori della coagulazione. Codice ATC: B02BD08

Meccanismo d'azione
NovoSeven contiene il fattore VII attivato della coagulazione da DNA ricombinante. Il meccanismo d'azione include il legame del fattore VIIa con il fattore tissutale esposto. Questo complesso attiva il fattore IX nel fattore IXa e il fattore X nel fattore Xa, innescando la trasformazione di quantità ridotte di protrombina in trombina. La trombina porta all'attivazione delle piastrine e dei fattori V e VIII nel punto della lesione e alla formazione del tappo emostatico in seguito alla conversione del fibrinogeno in fibrina. Dosi farmacologiche di NovoSeven attivano il fattore X direttamente sulla superficie delle piastrine attivate, localizzate nel punto della lesione, indipendentemente dal fattore tissutale. Questo risulta nella trasformazione della protrombina in grandi quantità di trombina indipendentemente dal fattore tissutale.

Efetti farmacodinamici
L'effetto farmacodinamico del fattore VIIa porta ad un incremento della formazione locale di fattore Xa, di trombina e di fibrina.

Un rischio teorico di sviluppo dell'attivazione sistemica della coagulazione non può essere completamente escluso in pazienti affetti da patologie predisponenti alla DIC.

In un registro dello studio osservazionale (F7HAEM-3578) condotto su soggetti con deficit congenito di FVII, in 22 pazienti pediatrici (al di sotto dei 12 anni di età) con deficit di fattore VII e grave fenotipo clinico, la dose media per la profilassi a lungo termine contro il sanguinamento è stata di 30 µg/kg (da 17 µg/kg a 200 µg/kg; la dose usata più spesso è stata di 30 µg/kg in 10 pazienti) con una frequenza della dose media di 3 dosi a settimana (da 1a 7; la frequenza della dose più spesso riportata è stata di 3 volte a settimana per 13 pazienti).

Nello stesso registro 3 pazienti su 91 pazienti operati hanno avuto eventi tromboembolici.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Soggetti sani

Distribuzione, clearence e linearità
Usando il test di coagulazione sul fattore VII, la farmacocinetica di FVIIa è stata studiata in 35 soggetti sani, caucasici e giapponesi, in uno studio a dosi crescenti. I soggetti erano divisi per sesso ed etnia e trattati con 40, 80 e 160 µg di FVIIa per kg di peso corporeo (3 dosi per ciascuno) e/o placebo .
I profili farmacocinetici hanno mostrato una proporzionalità al dosaggio.
Il volume di distribuzione medio allo steady state oscillava tra 130 e 165 ml/kg, il valore medio finale di clearance era compreso tra 33,3 e 37,2 ml/h x kg.
Il valore medio dell'emivita era tra 3,9 e 6,0 ore.
I profili farmacocinetici hanno mostrato una proporzionalità al dosaggio.

Emofilia A e B con inibitori

Distribuzione, clearence e linearità
Usando il test di coagulazione sul fattore VIIa, le proprietà farmacocinetiche di FVIIa sono state studiate in 12 pazienti pediatrici (2 – 12 anni) e 5 pazienti adulti in stato di non sanguinamento.
Il volume medio di distribuzione allo steady state è stato di 196 ml/kg nei pazienti pediatrici e 159 ml/kg negli adulti.
La clearance media è risultata essere di circa il 50% più elevata nei pazienti pediatrici rispetto agli adulti (78 rispetto a 53 ml/h x kg), mentre il valore medio finale dell'emivita è risultato pari a 2,3 ore in entrambi i gruppi. La clearance appare essere correlata con l'età, pertanto nei pazienti più giovani può essere maggiore del 50%.
La proporzionalità della dose è stata determinata nei bambini con le dosi sperimentali di 90 e 180 µg per kg di peso corporeo, in accordo con i precedenti risultati a dosaggi inferiori (17,5 – 70 µg /kg di rFVIIa).

Deficit di fattore VII

Distribuzione e clearence
La farmacocinetica della singola dose di FVIIa, 15 e 30 µg per kg di peso corporeo, non ha mostrato differenze significative tra le due dosi utilizzate relativamente ai parametri indipendenti dalla dose: Volume di distribuzione allo steady state (280 – 290 ml/kg), emivita (2,82 – 3,11 h), clearance corporea totale (70,8 – 79,1 ml/h x kg), tempo medio di permanenza (3,75 – 3,80 h).
Il recupero medio di plasma in vivo è stato pari al 20% circa.

Tromboastenia di Glanzmann

La farmacocinetica di NovoSeven nei pazienti con tromboastenia di Glanzmann non è stata ancora studiata; tuttavia, si prevedono comportamenti simili a quelli riscontrati nei pazienti con emofilia A e B.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tutti i risultati del programma di sicurezza preclinica sono stati correlati agli effetti farmacologici del FVIIa.

In un avanzato modello sperimentale cardiovascolare condotto su scimmie cynomolgus, un potenziale effetto sinergico del trattamento combinato di rFXIII e rFVIIa, a dosi inferiori rispetto alla somministrazione dei singoli componenti, si è manifestato con un'eccessiva risposta farmacologica (trombosi e morte).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polvere
Sodio cloruro
Calcio cloruro diidrato
Glicilglicina
Polisorbato 80
Mannitolo
Saccarosio
Metionina
Acido cloridrico (per aggiustamento del pH)
Sodio idrossido (per aggiustamento del pH)

Solvente

Istidina
Acido cloridrico (per aggiustamento del pH)
Sodio idrossido (per aggiustamento del pH)
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

NovoSeven non deve essere miscelato con soluzioni infusionali o essere somministrato in flebo.

6.3 Periodo di validità

Il periodo di validità in confezionamento integro è 3 anni quando il prodotto è conservato sotto 25°C.

Dopo la ricostituzione, la stabilità chimico-fisica è stata dimostrata per 6 ore a 25 °C e 24 ore a 5°C. Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non viene utilizzato immediatamente, il tempo e le condizioni di conservazione prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore e non si devono superare le 24 ore a temperatura 2°C - 8°C, a meno che la ricostituzione sia stata effettuata in condizioni asettiche controllate e convalidate. La soluzione ricostituita deve essere conservata nel flaconcino.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

– Conservare polvere e solvente al di sotto di 25°C.
– Conservare polvere e solvente al riparo dalla luce.
– Non congelare per prevenire danni al flaconcino di solvente/siringa preriempita.
– Per le condizioni di conservazione del prodotto ricostituito, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Il solvente di NovoSeven è fornito o in un flaconcino o in una siringa preriempita. E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

La confezione di NovoSeven contiene o
– 1 flaconcino (12 ml) con polvere bianca per soluzione iniettabile
– 1 flaconcino (12 ml) con solvente per la ricostituzione

oppure

– 1 flaconcino (12 ml) con polvere bianca per soluzione iniettabile
– 1 siringa preriempita (10 ml) con solvente per la ricostituzione
– 1 stantuffo
– 1 adattatore per flaconcino

Flaconcino: flaconcino di vetro di tipo I chiuso con un tappo di gomma clorobutilica coperto con un cappuccio di alluminio. Il flaconcino chiuso è provvisto di un cappuccio anti-manomissione staccabile di polipropilene.

Siringa preriempita: canna di vetro di tipo I con un corpo mobile di polipropilene e uno stantuffo di gomma bromobutilica. Il cappuccio della siringa è costituito da gomma bromobutilica e sigillo di garanzia staccabile di polipropilene.

Stantuffo: in polipropilene.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il solvente di NovoSeven è fornito o in un flaconcino o in una siringa preriempita. Non tutte le confezioni potrebbero essere commercializzate. Seguire le procedure per entrambi le confezioni come descritte sotto.

Polvere in flaconcino e solvente in flaconcino:

Usare sempre una tecnica asettica.

Ricostituzione

- I flaconcini di NovoSeven polvere e solvente devono essere a temperatura ambiente alla ricostituzione. Rimuovere i cappucci protettivi di plastica dai due flaconcini. Se i cappucci sono mancanti o persi, non usare i flaconcini. Pulire i tappi di gomma sui flaconcini con tamponi con alcool e lasciarli asciugare prima dell'uso. Usare una siringa monouso di appropriate dimensioni e un adattatore, un ago (20 - 26G) o un altro dispositivo adatto.

- Attaccare l'adattatore al flaconcino del solvente. Se si usa un ago di trasferimento, avvitare l'ago strettamente alla siringa.

- Tirare all'indietro lo stantuffo per aspirare nella siringa una quantità di aria corrispondente al volume di solvente contenuto nel flaconcino del solvente (nella siringa, ml corrisponde a cc).

- Agganciare la siringa strettamente all'adattatore sul flaconcino contenente il solvente. Se si usa un ago di trasferimento, inserire l'ago nel tappo di gomma del flaconcino del solvente. Iniettare l'aria nel flaconcino premendo lo stantuffo fino a che non si avverte una netta resistenza.

- Tenere la siringa con il flaconcino del solvente capovolto. Se si usa un ago di trasferimento, assicurarsi che la punta dell'ago sia nel solvente. Tirare lo stantuffo per aspirare il solvente nella siringa.

- Rimuovere il flaconcino del solvente vuoto. Se si usa un adattatore, inclinare la siringa per rimuoverlo dal flaconcino.

- Agganciare la siringa con l'adattatore o l'ago di trasferimento sul flaconcino contenente la polvere. Se si usa un ago di trasferimento, assicurarsi di perforare il centro del tappo di gomma. Tenere la siringa leggermente inclinata con il flaconcino rivolto verso il basso. Premere leggermente il pistoncino per iniettare il solvente nel flaconcino con la polvere. Assicurarsi di non dirigere il getto del solvente direttamente sulla polvere di NovoSeven per evitare la formazione di schiuma.

- Far ruotare delicatamente il flaconcino fino a che la polvere non sarà disciolta. Non agitare il flaconcino, per evitare la formazione di schiuma.

La soluzione ricostituita di NovoSeven appare incolore e dovrebbe essere osservata attentamente prima della somministrazione per individuare eventuali particelle e alterazione del colore.

Non conservare NovoSeven ricostituito in siringhe di plastica.

Si consiglia di somministrare NovoSeven immediatamente dopo la ricostituzione.

Somministrazione

- Assicurarsi che lo stantuffo rimanga premuto completamente prima di capovolgere la siringa (esso potrebbe essere spinto in fuori dalla pressione della siringa). Se si usa un ago di trasferimento, assicurarsi che la punta dell'ago sia nella soluzione. Tenere la siringa col flaconcino capovolto e tirare lo stantuffo per aspirare tutta la soluzione iniettabile nella siringa.

- Se si usa un adattatore, svitare l'adattatore insieme al flaconcino vuoto. Se si usa un ago di trasferimento, rimuovere l'ago dal flaconcino, rimettere il cappuccio sull'ago e svitare l'ago dalla siringa.

- NovoSeven è ora pronto per essere iniettato. Individuare un punto adatto e iniettare lentamente NovoSeven in vena in 2 - 5 minuti senza rimuovere l'ago dal punto di iniezione.

Gettare la siringa, i flaconcini e qualsiasi prodotto inutilizzato adottando le necessarie precauzioni. Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Polvere in flaconcino e solvente in siringa preriempita:

Usare sempre una tecnica asettica.

Ricostituzione

- Il flaconcino di NovoSeven polvere e la siringa preriempita con il solvente devono essere a temperatura ambiente durante la ricostituzione. Rimuovere il cappuccio di plastica dal flaconcino. Se il cappuccio è mancante o perso, non usare il flaconcino. Pulire il tappo di gomma sul flaconcino con tamponi con alcool e lasciare asciugare prima dell'uso. Non toccare il tappo di gomma dopo averlo pulito.

- Rimuovere il sigillo protettivo dall'adattatore per il flaconcino. Non togliere l'adattatore dal cappuccio protettivo. Se il sigillo protettivo non è chiuso ermeticamente o è rotto, non utilizzare l'adattatore. Girare il cappuccio protettivo, e agganciare l'adattatore del flaconcino sul flaconcino. Premere leggermente il cappuccio di protezione con il pollice e l'indice. Togliere il cappuccio protettivo dall'adattatore.

- Avvitare lo stantuffo in senso orario al pistone all'interno della siringa pre-riempita fino a sentire resistenza. Togliere il cappuccio della siringa dalla siringa pre-riempita piegando verso il basso fino alla rottura. Non toccare la punta della siringa sotto il cappuccio della siringa. Se il cappuccio della siringa è allentato o mancante, non usare la siringa pre-riempita.

- Avvitare la siringa pre-riempita saldamente al flaconcino fino a sentire resistenza. Tenere la siringa pre-riempita leggermente inclinata con il flaconcino rivolto verso il basso. Spingere lo stantuffo per iniettare tutto il solvente nel flaconcino. Tenere lo stantuffo premuto e ruotare il flaconcino delicatamente fino a quando tutta la polvere non si scioglie. Non agitare il flaconcino poichè questo causa formazione di schiuma.

Se è necessaria una dose maggiore, ripetere la procedura con altri flaconcini, siringhe pre-riempite e adattatori per il flaconcino.

La soluzione ricostituita di NovoSeven è incolore e deve essere ispezionata visivamente prima della somministrazione per la presenza di particelle e alterazione del colore.

Si raccomanda l'uso di NovoSeven immediatamente dopo la ricostituzione. Per le condizioni di conservazione del medicinale ricostituito, vedere il paragarafo 6.3.

Somministrazione

- Tenere lo stantuffo premuto a fondo. Ruotare la siringa con il flaconcino rivolto verso il basso. Smettere di premere lo stantuffo e lasciarlo tornare inidetro da solo, mentre la soluzione ricostituita riempie la siringa. Tirare lo stantuffo leggermente verso il basso per aspirare la soluzione miscelata nella siringa.

- Tenendo il flaconcino rivolto verso il basso, picchiettare delicatamente la siringa per far salire eventuali bolle d'aria verso l'alto. Spingere lo stantuffo lentamente fino a quando tutte le bolle d'aria siano salite.
  Se non è richiesta l'intera dose, usare la scala sulla siringa per vedere quanta soluzione miscelata è somministrata.

- Svitare l'adattatore con il flaconcino.

- NovoSeven è pronto per l'iniezione. Individuare un sito adatto e somministrare lentamente NovoSeven in vena per 2 - 5 minuti senza rimuovere l'ago dal sito di iniezione.

Gettare i materiali utilizzati. Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Danimarca

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/96/006/006
EU/1/96/006/010

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 23 febbraio 1996
Data dell'ultimo rinnovo: 23 febbraio 2006

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) http://www.ema.europa.eu/

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

NovoSeven 8 mg (400 KUI) polvere e solvente per soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

NovoSeven si presenta come polvere e solvente per soluzione iniettabile contenente 8 mg di eptacog alfa (attivato) per flaconcino (corrispondente a 400 KUI/flaconcino).
1 KUI equivale a 1000 UI (Unità Internazionali).

Eptacog alfa (attivato) è il fattore VIIa (rFVIIa) ricombinante della coagulazione con una massa molecolare di circa 50.000 dalton prodotto con cellule renali di criceto neonato (cellule BHK) mediante tecnologia del DNA ricombinante.

Dopo la ricostituzione, il prodotto contiene 1 mg/ml di eptacog alfa (attivato) e 10 mg/ml di saccarosio quando ricostituito con il solvente.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile.

Polvere liofilizzata bianca. Solvente: soluzione limpida incolore. La soluzione ricostituita ha un pH approssimativamente uguale a 6.0.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

NovoSeven è indicato per il trattamento di episodi emorragici e nella prevenzione di sanguinamenti durante gli interventi chirurgici a cui ci si sta sottoponendo o procedure invasive nei seguenti gruppi di pazienti

- in pazienti con emofilia congenita con inibitori verso i fattori VIII o IX della coagulazione > 5 Unità Bethesda (UB)
- in pazienti con emofilia congenita che si prevede possano avere una risposta anamnestica intensa alla somministrazione di fattore VIII o fattore IX
- in pazienti con emofilia acquisita
- in pazienti con deficit del fattore VII congenito
- in pazienti con tromboastenia di Glanzmann con anticorpi verso GP IIb - IIIa e/o HLA e con refrattarietà alla trasfusione piastrinica presente o passata.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato sotto la supervisione di un medico esperto nel trattamento dell'emofilia e/o dei disturbi della coagulazione.

Posologia

Emofilia A o B con inibitori o quando si prevede una risposta anamnestica intensa

Dose
NovoSeven deve essere somministrato il prima possibile dopo l'insorgenza di un episodio emorragico. Si raccomanda una dose iniziale di 90 µg per kg di peso corporeo somministrato in bolo venoso.

Dopo la dose iniziale di NovoSeven, ulteriori iniezioni possono essere ripetute. La durata del trattamento e l'intervallo tra le somministrazioni varia a seconda della gravità dell'emorragia, delle procedure invasive o dell'intervento chirurgico eseguito.

Popolazione pediatrica
L'esperienza clinica attuale non giustifica in generale una differenza di dosaggio nei bambini rispetto agli adulti, sebbene la clearance nei bambini sia più rapida che negli adulti. Pertanto, nei pazienti pediatrici possono essere necessarie dosi di rFVIIa più elevate per ottenere concentrazioni plasmatiche simili a quelle dei pazienti adulti (vedere paragrafo 5.2).

Intervallo di somministrazione
Inizialmente ogni 2 - 3 ore per ottenere l'emostasi.
Se è necessario continuare la terapia, una volta raggiunta un'emostasi efficace, l'intervallo di somministrazione può essere aumentato ad ogni 4, 6, 8 o 12 ore per il periodo di tempo in cui il trattamento è indicato.

Episodi emorragici da lievi a moderati (incluso trattamento domiciliare)
L'intervento precoce è risultato essere efficace nel trattamento degli episodi emorragici articolari, muscolari e mucocutanei, da lievi a moderati. Si possono raccomandare due regimi di dosaggio:

1) Da due a tre iniezioni di 90 µg per kg di peso corporeo somministrate ad intervalli di tre ore. Se viene richiesto un trattamento ulteriore, può essere somministrata un'altra dose di 90 µg per kg di peso corporeo.
2) Una singola iniezione di 270 µg per kg di peso corporeo.

La durata del trattamento domiciliare non deve protrarsi oltre le 24 ore. La prosecuzione del trattamento domiciliare può essere considerata solo dopo aver consultato il centro per il trattamento dell'emofilia.

Non vi è esperienza clinica riguardo la somministrazione di una singola dose di 270 µg per kg di peso corporeo in pazienti anziani.

Episodi emorragici gravi
Si consiglia un dosaggio iniziale di 90 µg per kg di peso corporeo che potrebbe essere somministrato durante il trasporto nell'ospedale presso il quale il paziente viene solitamente trattato. La successiva somministrazione varia secondo il tipo e la gravità della emorragia. La frequenza di somministrazione dovrebbe essere inizialmente ogni 2 ore, sino al miglioramento clinico. Se è opportuno prolungare la terapia, l'intervallo fra una somministrazione e l'altra può essere aumentato sino a 3 ore per 1 - 2 giorni. Successivamente, gli intervalli tra le somministrazioni possono essere aumentati a 4, 6, 8 o 12 ore per il periodo di tempo ritenuto idoneo. Una emorragia estesa può essere trattata per 2 - 3 settimane, ma può anche essere ulteriormente prolungata se sussiste una giustificazione clinica.

Procedura invasiva/intervento chirurgico
Un dosaggio iniziale di 90 µg per kg di peso corporeo va somministrato immediatamente prima dell'intervento. La dose va ripetuta dopo 2 ore e in seguito ad intervalli di 2 - 3 ore per le prime 24 - 48 ore, in relazione al tipo di intervento effettuato e allo stato clinico del paziente. Nelle chirurgie maggiori il trattamento dovrebbe protrarsi per 6 - 7 giorni con intervalli fra una dose e l'altra di 2 - 4 ore. Successivamente l'intervallo tra le somministrazioni può essere portato a 6 - 8 ore per ulteriori 2 settimane di trattamento. Nelle chirurgie maggiori la terapia può essere protratta per un periodo di 2 - 3 settimane fino a guarigione.

Emofilia acquisita

Dose e intervallo tra le somministrazioni
NovoSeven deve essere somministrato appena possibile dopo l'inizio dell'episodio emorragico. La dose iniziale raccomandata, somministrata per iniezione in bolo endovenoso, è di 90 µg per kg di peso corporeo. Dopo la dose iniziale di NovoSeven, possono essere somministrate ulteriori iniezioni, se

richieste. La durata del trattamento e l'intervallo tra le iniezioni dipendono dalla gravità dell'emorragia, dalle procedure invasive o dall'intervento chirurgico effettuato.
L'intervallo iniziale tra le somministrazioni deve essere di 2 - 3 ore. Una volta ottenuta l'emostasi, l'intervallo tra le somministrazioni può essere portato progressivamente a 4, 6, 8 o 12 ore per il periodo di tempo in cui si ritiene che il trattamento sia indicato.

Deficit di fattore VII

Dose, range di dosaggio e intervallo di somministrazione
Il range di dosaggio consigliato per il trattamento di episodi emorragici negli adulti e nei bambini e per la prevenzione dell'emorragia in pazienti sottoposti ad intervento chirurgico o a procedure invasive è di 15 - 30 µg per kg di peso corporeo ogni 4 - 6 ore fino a raggiungere l'emostasi. La dose e la frequenza delle somministrazioni varia da paziente a paziente.

Popolazione pediatrica
Limitate esperienze cliniche nella profilassi a lungo termine sono state raccolte nella popolazione pediatrica al di sotto dei 12 anni di età che presentava un fenotipo clinico grave (vedere paragrafo 5.1).

La dose e la frequenza delle somministrazioni per la profilassi deve basarsi su risposte cliniche e varia da paziente a paziente.

Tromboastenia di Glanzmann

Dose, range di dosaggio e intervallo di somministrazione
Il range di dosaggio consigliato per il trattamento di episodi emorragici e per la prevenzione dei sanguinamenti in pazienti sottoposti ad intervento chirurgico o a procedure invasive è di 90 µg (range 80 - 120 µg) per kg di peso corporeo, con intervalli di 2 ore (1,5 - 2,5 ore). Per garantire un'emostasi efficace, è necessario somministrare un minimo di tre dosi. La via di somministrazione raccomandata è la somministrazione in bolo endovenoso poiché può comparire una mancanza di efficacia in associazione all'infusione continua.

Per quei pazienti che non sono refrattari, le piastrine sono la prima linea di trattamento per la Tromboastenia di Glanzmann.

Modo di somministrazione
Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6. Somministrare la soluzione in bolo endovenoso in 2 - 5 minuti.

Monitoraggio del trattamento – analisi di laboratorio

Non è necessario monitorare la terapia con NovoSeven. Il dosaggio deve essere stabilito in base alla gravità delle condizioni emorragiche e alla risposta clinica alla somministrazione di NovoSeven.

Dopo la somministrazione di rFVIIa il tempo di protrombina (PT) e il tempo parziale di tromboplastina attivata (aPTT) si riducono, ma non è stata dimostrata alcuna correlazione tra PT e aPTT e l'efficacia clinica di rFVIIa.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiaisi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1 o alle proteine bovine, di topo o di criceto.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

In condizioni patologiche nelle quali il fattore tissutale può essere espresso in modo più esteso del normale, vi può essere un potenziale rischio di sviluppo di eventi trombotici o di induzione della coagulazione intravascolare disseminata (DIC) in associazione al trattamento con NovoSeven.

Tali situazioni possono riguardare pazienti con aterosclerosi avanzata, lesione da schiacciamento, setticemia o DIC. A causa del rischio di complicazioni tromboemboliche, deve essere esercitata cautela nella somministrazione di NovoSeven in pazienti con una storia di patologia coronarica, di disturbi epatici, dopo interventi chirurgici, in neonati e in pazienti a rischio di eventi tromboembolici o coagulazione intravasale disseminata. In ognuna di queste situazioni, il potenziale beneficio del trattamento con NovoSeven deve essere valutato rispetto al rischio di queste complicazioni.

Poiché NovoSeven, come fattore VIIa della coagulazione ricombinante, può contenere tracce di IgG murine, IgG bovine ed altre proteine residue di coltura (proteine del siero di criceto e bovino), esiste la possibilità remota che i pazienti trattati con questo prodotto possano sviluppare ipersensibilità a queste proteine. In tali casi deve essere considerato il trattamento con antistaminici e.v.

Se si verificano reazioni allergiche o reazioni anafilattiche, la somministrazione deve essere immediatamente interrotta. In caso di shock, devono essere attuati i trattamenti medici standard. I pazienti devono essere informati dei primi segni di reazioni di ipersensibilità. Se tali sintomi si verificano, si raccomanda ai pazienti di sospendere immediatamente l'uso del prodotto e di contattare il medico.

In caso di gravi emorragie il prodotto deve essere somministrato preferibilmente in centri specializzati nel trattamento di pazienti emofiliaci con inibitori ai fattori VIII o IX della coagulazione, o se ciò non è possibile, in stretta collaborazione con un medico specializzato nel trattamento dell'emofilia.

Se l'emorragia non è tenuta sotto controllo è obbligatorio il trattamento ospedaliero. I pazienti o coloro che si occupano della loro assistenza devono informare il medico/l'ospedale di riferimento di tutti gli impieghi di NovoSeven non appena possibile.

I pazienti con deficit di fattore VII devono essere controllati per il tempo di protrombina e per l'attività coagulante del fattore VII prima e dopo la somministrazione di NovoSeven. Nel caso in cui l'attività del fattore VIIa non raggiunga i livelli attesi o l'emorragia non è controllata dopo le dosi raccomandate, si può sospettare la formazione di anticorpi e deve essere eseguita un'analisi anticorpale. Eventi trombotici sono stati segnalati in pazienti con deficit di fattore VII trattati con NovoSeven durante interventi chirurgici ma il rischio di trombosi in pazienti con deficit di fattore VII trattati con NovoSeven non è noto (vedere paragrafo 5.1).

I pazienti con intolleranza al fruttosio, cattivo assorbimento del glucosio o deficienza di saccarosio-isomaltasi devono prestare particolare attenzione a questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non è noto il rischio di una potenziale interazione tra NovoSeven e i concentrati dei fattori della coagulazione. L'uso contemporaneo di concentrati del complesso protrombinico, attivati e non, deve essere evitato.

È stato riportato che gli antifibrinolitici riducono la perdita di sangue associata ad interventi chirurgici in pazienti emofilici, specialmente in chirurgia ortopedica e negli interventi che riguardano regioni ricche di attività fibrinolitica, come il cavo orale. Tuttavia, l'esperienza nella somministrazione di antifibrinolitici in concomitanza con il trattamento con rFVIIa è limitata.

Sulla base di uno studio non-clinico (vedere paragrafo 5.3) si raccomanda di non combinare l'rFVIIa e rFXIII. Non ci sono dati clinici disponibili sull'interazione tra rFVIIa e rFXIII.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

In misura precauzionale, è preferibile evitare l'uso di NovoSeven durante la gravidanza. Dati su un numero limitato di gravidanze esposte secondo indicazioni approvate indicano l'assenza di effetti negativi del rFVIIa sulla gravidanza o sulla salute del feto/neonato. Fino ad oggi, non sono disponibili altri dati epidemiologici. Studi compiuti sugli animali non indicano effetti dannosi diretti e indiretti sulla gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo postnatale (vedere paragrafo 5.3).

Allattamento

Non è noto se rFVIIa venga escreto nel latte materno. L'escrezione di rFVIIa nel latte non è stata studiata negli animali. La decisione se continuare/sospendere l'allattamento o continuare/sospendere la terapia con NovoSeven deve essere presa considerando il beneficio dell'allattamento al seno per il bambino e il beneficio della terapia con NovoSeven per la donna.

Fertilità

Dati provenienti da studi non-clinici e post marketing, non indicano effetti negativi del rFVIIa sulla fertilità maschile e femminile.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse al farmacopiù frequentemente riportate sono ridotta risposta terapeutica, piressia, eruzione cutanea, eventi tromboembolici arteriosi, prurito e orticaria. Queste reazioni sono riportate come non comuni (≥ 1/1.000, < 1/100).

Tabella delle reazioni avverse

Le frequenze delle reazioni avverse al farmaco sia gravi che non gravi sono elencate secondo la classificazione per sistemi e organi nella tabella seguente.

Patologie del sistema emolinfopoietico	
Raro (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	– Coagulazione intravasalescolare disseminata e relativi risultati di laboratorio compresi elevati livelli di D-dimero e diminuiti livelli di AT (vedere paragrafo 4.4) – Coagulopatia
Disturbi del sistema immunitario	
Raro (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	– Ipersensibilità (vedere paragrafi 4.3 e 4.4)
Non nota	– Reazione anafilattica
Patologie del sistema nervoso	
Raro (≥ 1/10.000,< 1/1.000)	– Mal di testa
Patologie vascolari	

Raro (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	– Eventi tromboembolici arteriosi (infarto miocardico, infarto cerebrale, ischemia cerebrale, occlusione dell'arteria cerebrale, accidente cerebrovascolare, trombosi dell'arteria renale, ischemia periferica, trombosi arteriosa periferica e ischemia intestinale) – Angina pectoris
Non comune (≥ 1/1.000, < 1/100)	– Eventi tromboembolici venosi (trombosi venosa profonda, trombosi nella sede di iniezione e.v., embolia polmonare, eventi tromboembolici del fegato compresa trombosi della vena porta, trombosi venosa renale, tromboflebite, tromboflebite superficiale e ischemia intestinale)
Non nota	– Trombo intracardiaco
Patologie gastrointestinali	
Raro (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	– Nausea
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Non comune (≥ 1/1.000, < 1/100)	– Eruzione cutanea (inclusi dermatite allergica ed eruzione cutanea eritematosa) – Prurito e orticaria
Non nota	– Vampate – Angioedema
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Non comune (≥ 1/1.000, < 1/100)	– Diminuita risposta terapeutica* – Piressia
Raro (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	– Reazione nella sede di iniezione incluso dolore al sito di iniezione
Esami diagnostici	
Raro (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	– Aumento dei prodotti di degradazione della fibrina – Aumento dei livelli di alanina aminotransferasi, fosfatasi alcalina, lattato deidrogenasi e protrombina
All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità. Le reazione avverse al farmaco riportate solo durante la fase post-marketing (cioè non negli studi clinici) sono presentati con una frequenza non nota.	

*E' stata riportata perdita di efficacia (diminuita risposta terapeutica). E' importante che il dosaggio di NovoSeven rispetti il dosaggio raccomandato come riportato nel paragrafo 4.2.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Formazione di anticorpi inibitori

Nell'esperienza post-marketing, non sono stati segnalati anticorpi inibitori verso NovoSeven o fattore VII in pazienti con emofilia A o B. Lo sviluppo di anticorpi inibitori verso NovoSeven sono stati segnalati in un registro dello studio osservazionale post-marketing di pazienti con deficit congenito del FVII.

Negli studi clinici in pazienti con deficit di fattore VII, la formazione di anticorpi verso NovoSeven e fattore VII è la sola reazione avversa al farmaco segnalata (frequenza: comune (≥ 1/100 e < 1/10)). In alcuni casi, gli anticorpi hanno mostrato un effetto inibitorio *in vitro*. Erano presenti fattori di rischio che possono aver contribuito allo sviluppo di anticorpi inclusi trattamenti precedenti con plasma umano e/o fattore VII plasma-derivato, grave mutazione del gene del fattore VII e sovradosaggio di NovoSeven. I pazienti con deficit di fattore VII trattati con NovoSeven devono essere controllati riguardo agli anticorpi verso il fattore VII (vedere paragrafo 4.4).

Eventi tromboembolici- arteriosi e venosi

Gli eventi tromboembolici arteriosi sono comuni (≥ 1/100 e <1/10) quando NovoSeven è somministrato a pazienti al di fuori delle indicazioni approvate. Un rischio maggiore di eventi avversi tromboembolici arteriosi (vedere tabella: Patologie vascolari) (5,6% in pazienti trattati con NovoSeven rispetto al 3,0% in pazienti trattati con placebo) è stato osservato in una meta-analisi di dati raccolti da studi controllati con placebo condotti al di fuori delle indicazioni approvate in varie impostazioni cliniche, ciascuna delle quali prevedeva caratteristiche distinte del paziente e quindi diversi profili di rischio intrinseco.

Al di fuori delle indicazioni approvate, la sicurezza e l'efficacia di NovoSeven non sono state stabilite pertanto NovoSeven non deve essere usato in tali situazioni.

Gli eventi tromboembolici possono portare ad arresto cardiaco.

Altre popolazioni particolari

Pazienti con emofilia acquisita

Studi clinici condotti su 61 pazienti con emofilia acquisita per un totale di 100 episodi trattati, hanno mostrato che in questi pazienti alcune reazioni avverse al farmaco sono riportate più frequentemente (1% sulla base degli episodi trattati): eventi tromboembolici arteriosi (occlusione dell'arteria cerebrale, accidente cerebrovascolare), eventi tromboembolici venosi (embolia polmonare e trombosi venosa profonda), angina pectoris, nausea, piressia, rash eritematoso ed esami diagnostici sui livelli aumentati di prodotti della degradazione della fibrina.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema di segnalazione riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Negli studi clinici non sono state studiate le dosi limite di tossicità di NovoSeven.

In 16 anni sono stati riportati quattro casi di sovradosaggio in pazienti con emofilia. La sola complicazione riportata legata ad un sovradosaggio era un lieve aumento transitorio della pressione arteriosa in un paziente di 16 anni trattato con 24 mg di rFVIIa invece che con 5,5 mg.

Nessun caso di sovradosaggio è stato riportato in pazienti con emofilia acquisita o tromboastenia di Glanzmann.

In pazienti con deficit di fattore VII, per cui la dose consigliata è 15 - 30 µg/kg di rFVIIa, un episodio di sovradosaggio è stato associato ad un evento trombotico (ictus occipitale) in un paziente anziano (> 80 anni) maschio trattato con una dose 10 - 20 volte superiore a quella raccomandata. Inoltre, lo sviluppo di anticorpi verso NovoSeven e FVII è stato associato ad un sovradosaggio in un paziente con deficit di fattore VII.

Lo schema del dosaggio non deve essere intenzionalmente aumentata al di sopra delle dosi raccomandate per mancanza di informazioni sui rischi aggiuntivi in cui si può incorrere.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Fattori della coagulazione. Codice ATC: B02BD08

Meccanismo d'azione
NovoSeven contiene il fattore VII attivato della coagulazione da DNA ricombinante. Il meccanismo d'azione include il legame del fattore VIIa con il fattore tissutale esposto. Questo complesso attiva il fattore IX nel fattore IXa e il fattore X nel fattore Xa, innescando la trasformazione di quantità ridotte di protrombina in trombina. La trombina porta all'attivazione delle piastrine e dei fattori V e VIII nel punto della lesione e alla formazione del tappo emostatico in seguito alla conversione del fibrinogeno in fibrina. Dosi farmacologiche di NovoSeven attivano il fattore X direttamente sulla superficie delle piastrine attivate, localizzate nel punto della lesione, indipendentemente dal fattore tissutale. Questo risulta nella trasformazione della protrombina in grandi quantità di trombina indipendentemente dal fattore tissutale.

Effetti farmacodinamici
L'effetto farmacodinamico del fattore VIIa porta ad un incremento della formazione locale di fattore Xa, di trombina e di fibrina.

Un rischio teorico di sviluppo dell'attivazione sistemica della coagulazione non può essere completamente escluso in pazienti affetti da patologie predisponenti alla DIC.

In un registro dello studio osservazionale (F7HAEM-3578) condotto su soggetti con deficit congenito di FVII, in 22 pazienti pediatrici (al di sotto dei 12 anni di età) con deficit di fattore VII e grave fenotipo clinico, la dose media per la profilassi alungo termine contro il sanguinamento è stata di 30 µg/kg (da 17 µg/kg a 200 µg/kg; la dose usata più spesso è stata di 30 µg/kg in 10 pazienti) con una frequenza della dose media di 3 dosi a settimana (da 1a 7; la frequenza della dose più spesso riportata è stata di 3 volte a settimana per 13 pazienti).

Nello stesso registro 3 pazienti su 91 pazienti operati hanno avuto eventi tromboembolici.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Soggetti sani

Distribuzione, clearence e linearità
Usando il test di coagulazione sul fattore VII, la farmacocinetica di FVIIa è stata studiata in 35 soggetti sani, caucasici e giapponesi, in uno studio a dosi crescenti. I soggetti erano divisi per sesso ed etnia e trattati con 40, 80 e 160 µg di FVIIa per kg di peso corporeo (3 dosi per ciascuno) e/o placebo..
La farmacocinetica è risultata molto simile tra i sessi e i gruppi etnici.
Il volume di distribuzione medio allo steady state oscillava tra 130 e 165 ml/kg, il valore medio finale di clearance era compreso tra 33,3 e 37,2 ml/h x kg.
Il valore medio dell'emivita era tra 3,9 e 6,0 ore.
I profili farmacocinetici hanno mostrato una proporzionalità al dosaggio.

Emofilia A e B con inibitori

Distribuzione, clearence e linearità
Usando il test di coagulazione sul fattore VIIa, le proprietà farmacocinetiche di FVIIa sono state studiate in 12 pazienti pediatrici (2 – 12 anni) e 5 pazienti adulti in stato di non sanguinamento.
Il volume medio di distribuzione allo steady state è stato di 196 ml/kg nei pazienti pediatrici e 159 ml/kg negli adulti.
La clearance media è risultata essere di circa il 50% più elevata nei pazienti pediatrici rispetto agli adulti (78 rispetto a 53 ml/h x kg), mentre il valore medio finale dell'emivita è risultato pari a 2,3 ore in entrambi i gruppi. Il volume di distribuzione medio allo steady state era di 196 ml/kg nei pazienti pediatrici e 159 ml/kg negli adulti. La clearance appare essere correlata con l'età, pertanto nei pazienti più giovani può essere maggiore del 50%.
La proporzionalità della dose è stata determinata nei bambini con dosi sperimentali di 90 e 180 µg per kg di peso corporeo, in accordo con i precedenti risultati a dosi inferiori (17,5 – 70 µg/kg di rFVIIa).

Deficit di fattore VII

Distribuzione e clearance
La farmacocinetica della singola dose di FVIIa, 15 e 30 µg per kg di peso corporeo, non ha mostrato differenze significative tra le due dosi utilizzate relativamente ai parametri indipendenti dalla dose: Volume di distribuzione allo steady state (280 – 290 ml/kg), emivita (2,82 – 3,11 h), clearance corporea totale (70,8 – 79,1 ml/h x kg), tempo medio di permanenza (3,75 – 3,80 h).
Il recupero medio di plasma in vivo è stato pari al 20% circa.

Tromboastenia di Glanzmann

La farmacocinetica di NovoSeven nei pazienti con tromboastenia di Glanzmann non è stata ancora studiata; tuttavia, si prevedono comportamenti simili a quelli riscontrati nei pazienti con emofilia A e B.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tutti i risultati del programma di sicurezza preclinica sono stati correlati agli effetti farmacologici del FVIIa.

In un avanzato modello sperimentale cardiovascolare condotto su scimmie cynomolgus, un potenziale effetto sinergico del trattamento combinato di rFXIII e rFVIIa, a dosi inferiori rispetto alla somministrazione dei singoli componenti, si è manifestato con un'eccessiva risposta farmacologica (trombosi e morte).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polvere
Sodio cloruro
Calcio cloruro diidrato
Glicilglicina
Polisorbato 80
Mannitolo
Saccarosio
Metionina
Acido cloridrico (per aggiustamento del pH)
Sodio idrossido (per aggiustamento del pH)

Solvente
Istidina
Acido cloridrico (per aggiustamento del pH)
Sodio idrossido (per aggiustamento del pH)
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

NovoSeven non deve essere miscelato con soluzioni infusionali o essere somministrato in flebo.

6.3 Periodo di validità

Il periodo di validità in confezionamento integro è 3 anni quando il prodotto è conservato sotto 25°C

Dopo la ricostituzione, la stabilità chimico-fisica è stata dimostrata per 6 ore a 25 °C e 24 ore a 5°C. Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non viene utilizzato immediatamente, il tempo e le condizioni di conservazione prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore e non si devono superare le 24 ore a temperatura 2°C - 8°C, a meno che la ricostituzione sia stata effettuata in condizioni asettiche controllate e convalidate. La soluzione ricostituita deve essere conservata nel flaconcino.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

– Conservare polvere e solvente al di sotto di 25°C.
– Conservare polvere e solvente al riparo dalla luce.
– Non congelare per prevenire danni al flaconcino di solvente/siringa preriempita.
– Per le condizioni di conservazione del prodotto ricostituito, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Il solvente di NovoSeven è fornito o in un flaconcino o in una siringa preriempita. E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

La confezione di NovoSeven contiene o
– 1 flaconcino (12 ml) con polvere bianca per soluzione iniettabile
– 1 flaconcino (12 ml) con solvente per la ricostituzione

oppure

– 1 flaconcino (12 ml) con polvere bianca per soluzione iniettabile
– 1 siringa preriempita (10 ml) con solvente per la ricostituzione
– 1 stantuffo
– 1 adattatore per flaconcino

Flaconcino: flaconcino di vetro di tipo I chiuso con un tappo di gomma clorobutilica coperto con un cappuccio di alluminio. Il flaconcino chiuso è provvisto di un cappuccio anti-manomissione staccabile di polipropilene.

Siringa preriempita: canna di vetro di tipo I con un corpo mobile di polipropilene e uno stantuffo di gomma bromobutilica. Il cappuccio della siringa è costituito da gomma bromobutilica e sigillo di garanzia staccabile di polipropilene.

Stantuffo: in polipropilene.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il solvente di NovoSeven è fornito o in un flaconcino o in una siringa preriempita. Non tutte le confezioni potrebbero essere commercializzate. Seguire le procedure per entrambi le confezioni come descritte sotto.

Polvere in flaconcino e solvente in flaconcino:

Usare sempre una tecnica asettica.

Ricostituzione

- I flaconcini di NovoSeven polvere e solvente devono essere a temperatura ambiente alla ricostituzione. Rimuovere i cappucci protettivi di plastica dai due flaconcini. Se i cappucci sono mancanti o persi, non usare i flaconcini. Pulire i tappi di gomma sui flaconcini con tamponi con alcool e lasciarli asciugare prima dell'uso. Usare una siringa monouso di appropriate dimensioni e un adattatore, un ago (20 - 26G) o un altro dispositivo adatto.

- Attaccare l'adattatore al flaconcino del solvente. Se si usa un ago di trasferimento, avvitare l'ago strettamente alla siringa.

- Tirare all'indietro lo stantuffo per aspirare nella siringa una quantità di aria corrispondente al volume di solvente contenuto nel flaconcino del solvente (nella siringa, ml corrisponde a cc).

- Agganciare la siringa strettamente all'adattatore sul flaconcino contenente il solvente. Se si usa un ago di trasferimento, inserire l'ago nel tappo di gomma del flaconcino del solvente. Iniettare l'aria nel flaconcino premendo lo stantuffo fino a che non si avverte una netta resistenza.

- Tenere la siringa con il flaconcino del solvente capovolto. Se si usa un ago di trasferimento, assicurarsi che la punta dell'ago sia nel solvente. Tirare lo stantuffo per aspirare il solvente nella siringa.

- Rimuovere il flaconcino del solvente vuoto. Se si usa un adattatore, inclinare la siringa per rimuoverlo dal flaconcino.

- Agganciare la siringa con l'adattatore o l'ago di trasferimento sul flaconcino contenente la polvere. Se si usa un ago di trasferimento, assicurarsi di perforare il centro del tappo di gomma. Tenere la siringa leggermente inclinata con il flaconcino rivolto verso il basso. Premere leggermente il pistoncino per iniettare il solvente nel flaconcino con la polvere. Assicurarsi di non dirigere il getto del solvente direttamente sulla polvere di NovoSeven per evitare la formazione di schiuma.

- Far ruotare delicatamente il flaconcino fino a che la polvere non sarà disciolta. Non agitare il flaconcino, per evitare la formazione di schiuma.

La soluzione ricostituita di NovoSeven appare incolore e dovrebbe essere osservata attentamente prima della somministrazione per individuare eventuali particelle e alterazione del colore.

Non conservare NovoSeven ricostituito in siringhe di plastica.

Si consiglia di somministrare NovoSeven immediatamente dopo la ricostituzione.

Somministrazione

- Assicurarsi che lo stantuffo rimanga premuto completamente prima di capovolgere la siringa (esso potrebbe essere spinto in fuori dalla pressione della siringa). Se si usa un ago di trasferimento, assicurarsi che la punta dell'ago sia nella soluzione. Tenere la siringa col flaconcino capovolto e tirare lo stantuffo per aspirare tutta la soluzione iniettabile nella siringa.

- Se si usa un adattatore, svitare l’adattatore insieme al flaconcino vuoto. Se si usa un ago di trasferimento, rimuovere l’ago dal flaconcino, rimettere il cappuccio sull’ago e svitare l’ago dalla siringa.

- NovoSeven è ora pronto per essere iniettato. Individuare un punto adatto e iniettare lentamente NovoSeven in vena in 2 - 5 minuti senza rimuovere l'ago dal punto di iniezione.

Gettare la siringa, i flaconcini e qualsiasi prodotto inutilizzato adottando le necessarie precauzioni. Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Polvere in flaconcino e solvente in siringa preriempita:

Usare sempre una tecnica asettica.

Ricostituzione

- Il flaconcino di NovoSeven polvere e la siringa preriempita con il solvente devono essere a temperatura ambiente durante la ricostituzione. Rimuovere il cappuccio di plastica dal flaconcino. Se il cappuccio è mancante o perso, non usare il flaconcino. Pulire il tappo di gomma sul flaconcino con tamponi con alcool e lasciare asciugare prima dell'uso. Non toccare il tappo di gomma dopo averlo pulito.

- Rimuovere il sigillo protettivo dall’adattatore per il flaconcino. Non togliere l’adattatore dal cappuccio protettivo. Se il sigillo protettivo non è chiuso ermeticamente o è rotto, non utilizzare l'adattatore. Girare il cappuccio protettivo, e agganciare l'adattatore del flaconcino sul flaconcino. Premere leggermente il cappuccio di protezione con il pollice e l'indice. Togliere il cappuccio protettivo dall’adattatore.

- Avvitare lo stantuffo in senso orario al pistone all'interno della siringa pre-riempita fino a sentire resistenza. Togliere il cappuccio della siringa dalla siringa pre-riempita piegando verso il basso fino alla rottura. Non toccare la punta della siringa sotto il cappuccio della siringa. Se il cappuccio della siringa è allentato o mancante, non usare la siringa pre-riempita.

- Avvitare la siringa pre-riempita saldamente al flaconcino fino a sentire resistenza. Tenere la siringa pre-riempita leggermente inclinata con il flaconcino rivolto verso il basso. Spingere lo stantuffo per iniettare tutto il solvente nel flaconcino. Tenere lo stantuffo premuto e ruotare il flaconcino delicatamente fino a quando tutta la polvere non si scioglie. Non agitare il flaconcino poichè questo causa formazione di schiuma.

Se è necessaria una dose maggiore, ripetere la procedura con altri flaconcini, siringhe pre-riempite e adattatori per il flaconcino.

La soluzione ricostituita di NovoSeven è incolore e deve essere ispezionata visivamente prima della somministrazione per la presenza di particelle e alterazione del colore.

Si raccomanda l’uso di NovoSeven immediatamente dopo la ricostituzione. Per le condizioni di conservazione del medicinale ricostituito, vedere il paragarafo 6.3.

Somministrazione

- Tenere lo stantuffo premuto a fondo. Ruotare la siringa con il flaconcino rivolto verso il basso. Smettere di premere il stantuffo e lasciarlo tornare inidetro da solo, mentre la soluzione ricostituita riempie la siringa. Tirare lo stantuffo leggermente verso il basso per aspirare la soluzione miscelata nella siringa.

- Tenendo il flaconcino rivolto verso il basso, picchiettare delicatamente la siringa per far salire eventuali bolle d'aria verso l'alto. Spingere lo stantuffo lentamente fino a quando tutte le bolle d'aria siano salite.
  Se non è richiesta l'intera dose, usare la scala sulla siringa per vedere quanta soluzione miscelata è somministrata.

- Svitare l'adattatore con il flaconcino.

- NovoSeven è pronto per l'iniezione. Individuare un sito adatto e somministrare lentamente NovoSeven in vena per 2 - 5 minuti senza rimuovere l'ago dal sito di iniezione.

Gettare i materiali utilizzati. Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Danimarca

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/96/006/007
EU/1/96/006/011

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 23 febbraio 1996
Data dell'ultimo rinnovo: 23 febbraio 2006

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) http://www.ema.europa.eu

ALLEGATO II

A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo dei produttore del principio attivo biologico

Novo Nordisk A/S
Hallas Allé
DK-4400 Kalundborg
Danimarca

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsvaerd
Danimarca

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere Allegato I: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, Paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

Il Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio deve fornire gli PSUR per questo medicinale conformemente ai requisiti definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della direttiva 2001/83/CE e pubblicato sul sito web dei medicinali europei.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO RIGUARDO SICUREZZA ED EFFICACIA DELL'UTILIZZAZIONE

- **Piano di gestione del Rischio (RMP)**

Il Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio si impegna ad effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP, concordato e presentato presentato nel modulo 1.8.2 dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio e in qualsiasi successivo aggiornamento.

Un RMP aggiornato deve essere presentato:
- su richiesta dell'Agenzia Europea per i Medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Se le date nella sottomissione di uno PSUR e nelll'aggiornamento di un RMP coincidono, possonoessere presentate nello stesso momemento.

- **Ulteriori misure di minimizzazione del rischio**

Il Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC) deve assicurare che, al momento del lancio,tutti i medici che si suppone prescrivano/utilizzino NovoSeven siano forniti di un pacchetto formativo contenente:

- Pacchetto informativo per il medico
- Pacchetto informativo per il paziente

Entrambi i pacchetti informativi devono essere utilizzati come parte di un piano educazionale fornito per ridurre al minimo il rischio di errori teraspeutici che possono essere associati con la modifica della concentrazione della nuova formulazione di NovoSeven.

Le informazioni per il medico devono contenere quanto segue:

- Sintesi del foglio illustrativo e della guida di ricostituzione del medicinale, includendo ed evidenziando le modifiche che sono state apportate per la nuova formulazione di NovoSeven
- Slide Kit educazionale
- Scheda di riferimento per il dosaggio
- Opuscolo con domande e risposte
- Pacchetto informativo per il paziente
- Lettera agli operatori sanitari

Le informazioni per il medico devono contenere i seguenti elementi chiave:

- Netta distinzione tra nuova formulazione di NovoSeven da NovoSeven originale, con descrizioni chiare in qualsiasi differenza nelle dimensioni dei flaconcini, nel dosaggio, e nel codice colore e le istruzioni ncessarie alla ricostituzione del medicinale.
- Informazione chiara sulla differenza di concentrazione tra le due formulazioni
- Informazione circa i potenziali rischi sulla sicurezza nel calcolo errato del dosaggio che può derivare dalla confusione tra le due formulazioni e circa le possibili conseguenze cliniche di tali errori (ad es. potenziali rischi trombotici in caso di sovradosaggio)
- Invito a riportare eventuali errori di terapia, le loro cause e conseguenze.

Il pacchetto informativo per il paziente utilizzato dagli operatori sanitari per educare i pazienti deve contenere gli stessi elementi chiave sopra descritti.

Il Titolare all’Immissione in Commercio deve rendere effettivo questo piano educazionale a livello nazionale, prima della commercializzazione, e in accordo con le Autorità competenti negli Stati Membri

ALLEGATO III

ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO

Testo della scatola

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

NovoSeven
1,2 mg (60 KUI)
Polvere e solvente per soluzione iniettabile
Eptacog alfa (attivato)

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Il prodotto ricostituito contiene
Eptacog alfa (attivato) (Fattore VIIa della coagulazione da DNA ricombinante) 0,6 mg/ml

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Cloruro di sodio, calcio cloruro diidrato, glicilglicina, polisorbato 80, mannitolo, acqua per preparazioni iniettabili

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Contenuto:
1 flaconcino di liofilizzato eptacog alfa (attivato) 1,2 mg ed eccipienti
1 flaconcino con 2,2 ml di acqua per preparazioni iniettabili
1 siringa per iniezione, 3 ml
1 adattatore per il flaconcino per la ricostituzione
1 set per infusione
2 tamponi imbevuti di alcool
Foglio illustrativo con le istruzioni per l'uso

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Dose singola solo per somministrazione endovenosa

Da somministrare immediatamente dopo la ricostituzione
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

6 AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

7. ALTRE AVVERTENZE PARTICOLARI, SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

SCAD/

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero
Non congelare per prevenire danni al flaconcino di solvente
Conservare nella confezione originale per proteggerlo dalla luce

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd, Danimarca

12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/96/006/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

Testo all'interno della scatola

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

NovoSeven
1,2 mg (60 KUI)
Polvere e solvente per soluzione iniettabile

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

SCAD/

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

Etichetta del flaconcino della polvere

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

NovoSeven
1,2 mg
Polvere per soluzione iniettabile
Eptacog alfa (attivato)
e.v.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Per somministrazione singola

3. DATA DI SCADENZA

SCAD/

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

1,2 mg

6. ALTRO

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

Etichetta del flaconcino di solvente

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Acqua per preparazioni iniettabili

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

SCAD/

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

2,2 ml

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO

Testo della scatola

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

NovoSeven
2,4 mg (120 KUI)
Polvere e solvente per soluzione iniettabile
Eptacog alfa (attivato)

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Il prodotto ricostituito contiene
Eptacog alfa (attivato) (Fattore VIIa della coagulazione da DNA ricombinante) 0,6 mg/ml

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Cloruro di sodio, calcio cloruro diidrato, glicilglicina, polisorbato 80, mannitolo, acqua per preparazioni iniettabili

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Contenuto:
1 flaconcino di liofilizzato eptacog alfa (attivato) 2,4 mg ed eccipienti
1 flaconcino con 4,3 ml di acqua per preparazioni iniettabili
1 siringa per iniezione, 6 ml
1 adattatore per il flaconcino per la ricostituzione
1 set per infusione
2 tamponi imbevuti di alcool
Foglio illustrativo con le istruzioni per l'uso

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Dose singola solo per somministrazione endovenosa

Da somministrare immediatamente dopo la ricostituzione
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

6 AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

7. ALTRE AVVERTENZE PARTICOLARI, SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

SCAD/

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero
Non congelare per prevenire danni al flaconcino di solvente
Conservare nella confezione originale per proteggerlo dalla luce

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd, Danimarca

12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/96/006/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

Testo all'interno della scatola

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

NovoSeven
2,4 mg (120 KUI)
Polvere e solvente per soluzione iniettabile

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

SCAD/

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

Etichetta del flaconcino della polvere

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

NovoSeven
2,4 mg
Polvere per soluzione iniettabile
Eptacog alfa (attivato)
e.v.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Per somministrazione singola

3. DATA DI SCADENZA

SCAD/

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

2,4 mg

6. ALTRO

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

Etichetta del flaconcino di solvente

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Acqua per preparazioni iniettabili

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

SCAD/

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

4,3 ml

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO

Testo della scatola

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

NovoSeven
4,8 mg (240 KUI)
Polvere e solvente per soluzione iniettabile
Eptacog alfa (attivato)

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Il prodotto ricostituito contiene
Eptacog alfa (attivato) (Fattore VIIa della coagulazione da DNA ricombinante) 0,6 mg/ml

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Cloruro di sodio, calcio cloruro diidrato, glicilglicina, polisorbato 80, mannitolo, acqua per preparazioni iniettabili

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Contenuto:
1 flaconcino di liofilizzato eptacog alfa (attivato) 4,8 mg mg ed eccipienti
1 flaconcino con 8,5 ml di acqua per preparazioni iniettabili
1 siringa per iniezione, 12 ml
1 adattatore per il flaconcino per la ricostituzione
1 set per infusione
2 tamponi imbevuti di alcool
Foglio illustrativo con le istruzioni per l'uso

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Dose singola solo per somministrazione endovenosa

Da somministrare immediatamente dopo la ricostituzione
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

7. ALTRE AVVERTENZE PARTICOLARI, SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

SCAD/

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero
Non congelare per prevenire danni al flaconcino di solvente
Conservare nella confezione originale per proteggerlo dalla luce

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd, Danimarca

12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/96/006/003

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

Testo all'interno della scatola

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

NovoSeven
4,8 mg (240 KUI)
Polvere e solvente per soluzione iniettabile

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

SCAD/

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

Etichetta del flaconcino della polvere

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

NovoSeven
4,8 mg
Polvere per soluzione iniettabile
Eptacog alfa (attivato)
e.v.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Per somministrazione singola

3. DATA DI SCADENZA

SCAD/

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

4,8 mg

6. ALTRO

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

Etichetta del flaconcino di solvente

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Acqua per preparazioni iniettabili

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

SCAD/

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

8,5 ml

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO

Testo della scatola

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

NovoSeven 1 mg
Polvere e solvente per soluzione iniettabile
Eptacog alfa (attivato)

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Eptacog alfa (attivato) 1 mg/flaconcino (50 KUI/flaconcino), 1 mg/ml dopo ricostituzione

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Cloruro di sodio, calcio cloruro diidrato, glicilglicina, polisorbato 80, mannitolo, saccarosio, metionina, istidina, acqua per preparazioni iniettabili

Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni sul saccarosio.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Ciascuna confezione contiene:
1 flaconcino di polvere
1 flaconcino di solvente

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso. Per dose singola
Da somministrare immediatamente dopo la ricostituzione
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

7. ALTRE AVVERTENZE PARTICOLARI, SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

SCAD/

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare al di sotto di 25°C
Non congelare per prevenire danni al flaconcino di solvente
Conservare al riparo dalla luce

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd, Danimarca

12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/96/006/004

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

NovoSeven 1 mg

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO

Testo della scatola

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

NovoSeven 1 mg
Polvere e solvente per soluzione iniettabile
Eptacog alfa (attivato)

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Eptacog alfa (attivato) 1 mg/flaconcino (50 KUI/flaconcino), 1 mg/ml dopo ricostituzione

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Cloruro di sodio, calcio cloruro diidrato, glicilglicina, polisorbato 80, mannitolo, saccarosio, metionina, istidina, acqua per preparazioni iniettabili

Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni sul saccarosio

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Ogni confezione contiene:
1 flaconcino di polvere
1 siringa preriempita di solvente con un pistone separato
1 adattatore per flaconcino per la ricostituzione

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso. Per dose singola.

Da somministrare immediatamente dopo la ricostituzione
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

7. ALTRE AVVERTENZE PARTICOLARI, SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

SCAD/

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare al di sotto di 25°C
Non congelare per prevenire danni alla siringa preriempita
Conservare al riparo dalla luce

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd, Danimarca

12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/96/006/008

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

NovoSeven 1 mg

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

Etichetta del flaconcino della polvere

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

NovoSeven 1 mg
Polvere per iniezione
Eptacog alfa (attivato)
e.v.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Per iniezione di una singola dose

3. DATA DI SCADENZA

SCAD/

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

1 mg

6. ALTRO

Novo Nordisk A/S

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

Etichetta del flaconcino di solvente

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Solvente per NovoSeven

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

SCAD/

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

1,1 ml

6. ALTRO

Novo Nordisk A/S

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

Etichetta della siringa preriempita con solvente

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Solvente per NovoSeven

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

SCAD/

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

1 ml

6. ALTRO

1
2
3
ml

Novo Nordisk A/S

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO

Testo della scatola

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

NovoSeven 2 mg
Polvere e solvente per soluzione iniettabile
Eptacog alfa (attivato)

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Eptacog alfa (attivato) 2 mg/flaconcino(100 KUI/flaconcino), 1 mg/ml dopo ricostituzione

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Cloruro di sodio, calcio cloruro diidrato, glicilglicina, polisorbato 80, mannitolo, saccarosio, metionina, istidina, acqua per preparazioni iniettabili

Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni sul saccarosio.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Ciascuna confezione contiene:
1 flaconcino di polvere
1 flaconcino di solvente

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso. Per dose singola
Da somministrare immediatamente dopo la ricostituzione
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

7. ALTRE AVVERTENZE PARTICOLARI, SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

SCAD/

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare al di sotto di 25°C
Non congelare per prevenire danni al flaconcino di solvente
Conservare al riparo dalla luce

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd, Danimarca

12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/96/006/005

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

NovoSeven 2 mg

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO

Testo della scatola

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

NovoSeven 2 mg
Polvere e solvente per soluzione iniettabile
Eptacog alfa (attivato)

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Eptacog alfa (attivato) 2 mg/flaconcino (100 KUI/flaconcino), 1 mg/ml dopo ricostituzione

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Cloruro di sodio, calcio cloruro diidrato, glicilglicina, polisorbato 80, mannitolo, saccarosio, metionina, istidina, acqua per preparazioni iniettabili

Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni sul saccarosio

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Ogni confezione contiene:
1 flaconcino di polvere
1 siringa preriempita di solvente con un pistone separato
1 adattatore per flaconcino per la ricostituzione

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso. Per dose singola.

Da somministrare immediatamente dopo la ricostituzione
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

7. ALTRE AVVERTENZE PARTICOLARI, SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

SCAD/

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare al di sotto di 25°C
Non congelare per prevenire danni alla siringa preriempita
Conservare al riparo dalla luce

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd, Danimarca

12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/96/006/009

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

NovoSeven 2 mg

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

Etichetta del flaconcino della polvere

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

NovoSeven 2 mg
Polvere per iniezione
Eptacog alfa (attivato)
e.v.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Per iniezione di una singola dose

3. DATA DI SCADENZA

SCAD/

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

2 mg

6. ALTRO

Novo Nordisk A/S

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

Etichetta del flaconcino di solvente

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Solvente per NovoSeven

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

SCAD/

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

2,1 ml

6. ALTRO

Novo Nordisk A/S

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

Etichetta della siringa preriempita con solvente

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Solvente per NovoSeven

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

SCAD/

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

2 ml

6. ALTRO

1
2
3
ml

Novo Nordisk A/S

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO

Testo della scatola

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

NovoSeven 5 mg
Polvere e solvente per soluzione iniettabile
Eptacog alfa (attivato)

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Eptacog alfa (attivato) 5 mg/flaconcino (250 KUI/flaconcino),1 mg/ml dopo ricostituzione

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Cloruro di sodio, calcio cloruro diidrato, glicilglicina, polisorbato 80, mannitolo, saccarosio, metionina, istidina, acqua per preparazioni iniettabili

Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni sul saccarosio

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Ciascuna confezione contiene:
1 flaconcino di polvere
1 flaconcino di solvente

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso. Per dose singola
Da somministrare immediatamente dopo la ricostituzione
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

7. ALTRE AVVERTENZE PARTICOLARI, SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

SCAD/

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare al di sotto di 25°C
Non congelare per prevenire danni al flaconcino di solvente
Conservare al riparo dalla luce

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd, Danimarca

12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/96/006/006

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

NovoSeven 5 mg

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO

Testo della scatola

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

NovoSeven 5 mg
Polvere e solvente per soluzione iniettabile
Eptacog alfa (attivato)

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Eptacog alfa (attivato) 5 mg/flaconcino (250 KUI/flaconcino), 1 mg/ml dopo ricostituzione

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Cloruro di sodio, calcio cloruro diidrato, glicilglicina, polisorbato 80, mannitolo, saccarosio, metionina, istidina, acqua per preparazioni iniettabili

Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni sul saccarosio

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Ogni confezione contiene:
1 flaconcino di polvere
1 siringa preriempita di solvente con un pistone separato
1 adattatore per flaconcino per la ricostituzione

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso. Per dose singola.

Da somministrare immediatamente dopo la ricostituzione
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

7. ALTRE AVVERTENZE PARTICOLARI, SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

SCAD/

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare al di sotto di 25°C
Non congelare per prevenire danni alla siringa preriempita
Conservare al riparo dalla luce

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd, Danimarca

12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/96/006/010

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

NovoSeven 5 mg

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

Etichetta del flaconcino della polvere

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

NovoSeven 5 mg
Polvere per iniezione
Eptacog alfa (attivato)
e.v.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Per iniezione di una singola dose

3. DATA DI SCADENZA

SCAD/

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

5 mg

6. ALTRO

Novo Nordisk A/S

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

Etichetta del flaconcino di solvente

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Solvente per NovoSeven

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

SCAD/

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

5,2 ml

6. ALTRO

Novo Nordisk A/S

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

Etichetta della siringa preriempita con solvente

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Solvente per NovoSeven

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

SCAD/

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

5 ml

6. ALTRO

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
ml

Novo Nordisk A/S

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO

Testo della scatola

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

NovoSeven 8 mg
Polvere e solvente per soluzione iniettabile
Eptacog alfa (attivato)

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Eptacog alfa (attivato) 8 mg/flaconcino (400 KUI/flaconcino),1 mg/ml dopo ricostituzione

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Cloruro di sodio, calcio cloruro diidrato, glicilglicina, polisorbato 80, mannitolo, saccarosio, metionina, istidina, acqua per preparazioni iniettabili

Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni sul saccarosio

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Ciascuna confezione contiene:
1 flaconcino di polvere
1 flaconcino di solvente

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso. Per dose singola
Da somministrare immediatamente dopo la ricostituzione
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

7. ALTRE AVVERTENZE PARTICOLARI, SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

SCAD/

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare al di sotto di 25°C
Non congelare per prevenire danni al flaconcino di solvente
Conservare al riparo dalla luce

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd, Danimarca

12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/96/006/007

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

NovoSeven 8 mg

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

NovoSeven 8 mg
Polvere e solvente per soluzione iniettabile
Eptacog alfa (attivato)

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Eptacog alfa (attivato) 2 mg/flaconcino (400 KUI/flaconcino), 1 mg/ml dopo ricostituzione

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Cloruro di sodio, calcio cloruro diidrato, glicilglicina, polisorbato 80, mannitolo, saccarosio, metionina, istidina, acqua per preparazioni iniettabili

Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni sul saccarosio

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Ogni confezione contiene:
1 flaconcino di polvere
1 siringa preriempita di solvente con un pistone separato
1 adattatore per flaconcino per la ricostituzione

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso. Per dose singola.

Da somministrare immediatamente dopo la ricostituzione
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

7. ALTRE AVVERTENZE PARTICOLARI, SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

SCAD/

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare al di sotto di 25°C
Non congelare per prevenire danni alla siringa preriempita
Conservare al riparo dalla luce

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd, Danimarca

12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/96/006/011

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

NovoSeven 8 mg

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

Etichetta del flaconcino in polvere

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

NovoSeven 8 mg
Polvere per iniezione
Eptacog alfa (attivato)
e.v.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Per iniezione di una singola dose

3. DATA DI SCADENZA

SCAD/

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

8 mg

6. ALTRO

Novo Nordisk A/S

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

Etichetta del flaconcino di solvente

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Solvente per NovoSeven

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

SCAD/

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

8,1 ml

6. ALTRO

Novo Nordisk A/S

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

Etichetta della siringa preriempita con solvente

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Solvente per NovoSeven

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

SCAD/

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

8 ml

6. ALTRO

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
ml

Novo Nordisk A/S

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: Informazioni per l'utilizzatore

NovoSeven 1,2 mg (60 KUI) polvere e solvente per soluzione iniettabile
NovoSeven 2,4 mg (120 KUI) polvere e solvente per soluzione iniettabile
NovoSeven 4,8 mg (240 KUI) polvere e solvente per soluzione iniettabile

eptacog alfa (attivato)

Legga attentamente questo foglio prima di eseguire questa iniezione, perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia mai ad altri, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perchè potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta uno qualsiasi degli effetti indesiderati, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è NovoSeven e a che cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare NovoSeven
3. Come usare NovoSeven
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare NovoSeven
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Sul retro della pagina**:** istruzioni per chi utilizza NovoSeven

1. Che cos'è NovoSeven e a che cosa serve

NovoSeven è un fattore della coagulazione del sangue. Quando i fattori di coagulazione presenti nel corpo non funzionano, questo farmaco induce la coagulazione del sangue nel punto in cui si verifica un'emorragia.

NovoSeven è utilizzato per il trattamento di emorragie e per prevenire un sanguinamento eccessivo a seguito di un intervento chirurgico o di altri importanti trattamenti. Il trattamento precoce con NovoSeven riduce la quantità e la durata dei sanguinamenti, inclusi i sanguinamenti articolari. Questo riduce la necessità di ospedalizzazione e l'assenza dal posto di lavoro e da scuola.
E' utilizzato in alcuni gruppi di persone:
- *Se è emofilico sin dalla nascita* e se non risponde in modo normale al trattamento con i fattori VIII o IX della coagulazione
- Se ha una *emofilia acquisita*
- Se ha una *carenza di Fattore VII*
- Se ha una *tromboastenia di Glanzmann* (un disordine della coagulazione) e le sue condizioni non possono essere trattate efficacemente con una trasfusione piastrinica.

2. Cosa deve sapere prima di usare NovoSeven

Non usi NovoSeven
- Se è allergico a eptacog alfa (principio attivo di NovoSeven) o ad uno qualsiasi degli eccipienti contenuti in questo medicinale (elencati nel paragrafo 6).
- Se è allergico alle proteine bovine, di topo o di criceto (come ad esempio al latte di mucca).

► Se si manifesta uno qualsiasi di questi casi, non usi NovoSeven. Si rivolga al medico.

Avvertenze e precauzioni

Prima del trattamento con NovoSeven, faccia attenzione a ciò che le dice il medico:
- Se si è recentemente sottoposto a intervento chirurgico
- Se ha subìto recentemente una lesione da schiacciamento
- Se le dimensioni delle arterie sono ridotte a causa di una malattia (aterosclerosi)
- Se ha un aumento del rischio della formazione di coaguli del sangue (trombosi)
- Se ha un grave disturbo epatico
- Se soffre di una grave infezione del sangue
- Se è predisposto a *coagulazione intravascolare disseminata* (DIC, una condizione per cui si sviluppano coaguli nei vasi sanguigni) deve essere seguito attentamente.

► Se rientra in una qualsiasi delle condizioni descritte, contatti il medico prima di eseguire l'iniezione.

Altri medicinali e NovoSeven
Informi il medico o il farmacista se sta assumendo ,ha recentemente assunto o dovrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Non usi NovoSeven contemporaneamente al *concentrato di complesso protrombinico* o al rFXIII. Parli con il medico prima di usare NovoSeven se fa anche uso di prodotti con fattore VIII e IX.

Vi è una esperienza limitata sull'uso di NovoSeven in associazione con medicinali chiamati *farmaci antifibrinolitici* (come per esempio acido aminocaproico e acido tranexamico) usati anch'essi per il controllo delle emorragie. Parli con il medico prima di assumere NovoSeven con questi medicinali.

Gravidanza, allattamento e fertilità
Se è incinta o se sta allattando, o se sta programmando una gravidanza chieda consiglio al medico prima di usare NovoSeven.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
Non vi sono studi sull'effetto di NovoSeven e la capacità di guidare veicoli e utilizzare macchinari. Tuttavia non c'è nessuna motivazione clinica per pensare che possa avere effetto su tale capacità.

3. Come usare NovoSeven

NovoSeven polvere deve essere ricostituito con il solvente e iniettato in vena. Per istruzioni dettagliate veda il retro del foglietto illustrativo.

Quando trattarsi
Cominci il trattamento dell'emoragia il più presto possibile, idealmente entro le prime 2 ore.
- In caso di emorragia lieve o moderata, deve trattarsi il più presto possibile, idealmente a casa.
- In caso di emorragia grave, deve contattare il medico. Normalmente le emorragie gravi sono trattate in ospedale e lei può somministrarsi la prima dose di NovoSeven durante il tragitto verso l'ospedale.

Non prosegua il trattamento per oltre 24 ore senza consultare il medico:
- Ogni volta che usa NovoSeven, informi il medico o l'ospedale non appena possibile
- Se non è possibile controllare l'emorragia entro 24 ore, contatti il medico immediatamente. Avrà bisogno di un trattamento ospedaliero.

Dose
La prima dose deve essere somministrata il più presto possibile dopo l'inizio dell'emorragia. Consulti il medico per informazioni su quando e per quanto tempo effettuare le somministrazioni.
La dose verrà stabilita dal medico, sulla base del suo peso corporeo, delle condizioni e del tipo di emorragia.

Per ottenere i migliori risultati, segua attentamente la dose prescritta. Il medico può cambiare la dose.

Se ha l'emofilia:
La dose in genere è di 90 microgrammi per ogni chilogrammo di peso: può ripetere l'iniezione ogni 2-3 ore fino a quando l'emorragia è sotto controllo. Il medico può raccomandare una singola dose di 270 microgrammi per ogni chilogrammo del suo peso corporeo. Non vi è alcuna esperienza clinica riguardo alla somministrazione di questa singola dose nei pazienti oltre i 65 anni.

Se ha carenza di Fattore VII:
La dose è in genere compresa tra 15 e 30 microgrammi per ogni chilogrammo di peso corporeo, per ogni iniezione.

Se ha la tromboastenia di Glanzmann:
La dose usuale è di 90 microgrammi (compresa tra 80 e 120 microgrammi) per ogni chilogrammo di peso corporeo, per ogni iniezione.

Se prende più NovoSeven di quanto deve
Se si inietta troppo NovoSeven, consulti immediatamente il medico.

Se dimentica una iniezione di NovoSeven
Se ha dimenticato un'iniezione di NovoSeven, o se desidera interrompere il trattamento, consulti immediatamente il medico.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati gravi
Raro (*può interessare 1caso ogni 1000 dosi*)
- Allergia, ipersensibilità o reazioni anafilattiche. I segni possono includere, eruzioni cutanee, prurito,arrossamento, orticaria; difficoltà nella respirazione; sentirsi debole e stordito; gonfiore grave della lingua delle labbra o del sito di iniezione.
- Coaguli di sangue nelle arterie o nel cuore (che potrebbero causare un attacco di cuore o angina pectoris), nel cervello (che potrebbero causare ictus), o nell'intestino e nei reni. I segni possono includere forti dolori al torace, affanno, confusione, difficoltà nel parlare o nel muoversi (paralisi) o dolori addominali.

Non comuni (può interessare 1 caso ogni 100 dosi)
- Coaguli di sangue nelle vene dei polmoni, delle gambe, del fegato, dei reni o nel sito di iniezione. I segni possono includere difficoltà nella respirazione, gonfiore e arrossamenti dolorosi delle gambe o dolori addominali.
- Mancanza di effetti o diminuzione di questi in risposta al trattamento.

► Se manifesta uno qualsiasi di questi effetti indesiderati, si rivolga al medico immediatamente. Lo informi che sta utilizzando NovoSeven.

Riferisca al medico **se ha avuto in passato reazioni allergiche** poiché potrebbe aver bisogno di essere seguito più attentamente. Nella grande maggioranza dei casi di coaguli di sangue, i pazienti avevano una predisposizione ad eventi trombotici.

Altri effetti indesiderati
(*può interessare 1 caso ogni 1000 dosi*)
- Nausea
- Mal di testa
- Cambiamenti in alcuni valori emato-epatici.

Altri effetti indesiderati non comuni
(*può interessare 1 caso ogni 100 dosi*)
- Reazioni allergiche come eruzione cutanea, prurito e orticaria.
- Febbre.

Segnalazione di effetti indesiderati

Se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato, informi il medico. Ciò include anche un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare NovoSeven

- Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
- Conservare NovoSeven in frigorifero (2°C - 8°C).
- Conservare il prodotto nella confezione originale per tenerlo al riparo dalla luce.
- Non congelare per evitare danni al flaconcino di solvente.
- Non utilizzare questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola esterna e sulle etichette. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.
- Utilizzare NovoSeven subito dopo aver ricostituito la polvere con il solvente per evitare infezioni. Se non utilizzato immediatamente dopo la ricostituzione, deve conservare il flaconcino con la siringa ancora attaccata in frigorifero tra 2°C e 8°C per non più di 24 ore. Non conservi la soluzione senza il parere del medico o dell'infermiere.
- Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene NovoSeven
- Il principio attivo è il fattore VIIa ricombinante della coagulazione (eptacog alfa attivato).
- Gli eccipienti nella polvere sono cloruro di sodio, calcio cloruro diidrato, glicilglicina, polisorbato 80, mannitolo, acido cloridrico e sodio idrossido. Il solvente è acqua per soluzione iniettabile.

La polvere per soluzione iniettabile contiene: 1,2 mg/flaconcino (corrispondente a 60 KUI/flaconcino), 2,4 mg/flaconcino (corrispondente a 120 KUI/flaconcino) o 4,8 mg/flaconcino (corrispondente a 240 KUI/flaconcino).
Dopo la ricostituzione 1 ml di soluzione contiene 0,6 mg di eptacog alfa (attivato).
1KUI equivale a 1000 UI (Unità Internazionali).

Descrizione dell'aspetto di NovoSeven e contenuto della confezione
Il flaconcino della polvere contiene polvere bianca e il flaconcino dell'acqua contiene una soluzione limpida incolore. La soluzione iniettabile ricostituita è incolore. Non usare la soluzione ricostituita se si osserva formazione di particelle o alterazione di colore.

Ogni confezione di NovoSeven contiene:
- 1 flaconcino con polvere bianca (NovoSeven) per soluzione iniettabile
- 1 flaconcino con acqua (acqua per preparazioni iniettabili) per la ricostituzione
- 1 adattatore sterile per il flaconcino per effettuare la ricostituzione
- 1 siringa sterile monouso per la ricostituzione e la somministrazione
- 1 set sterile per infusione
- 2 tamponi imbevuti di alcool.

Dimensioni della confezione: 1,2 mg (60 KUI), 2,4 mg (120 KUI) e 4,8 mg (240 KUI).
Si prega di fare riferimento alla scatola esterna per informazioni sul contenuto di ogni confezione in uso.

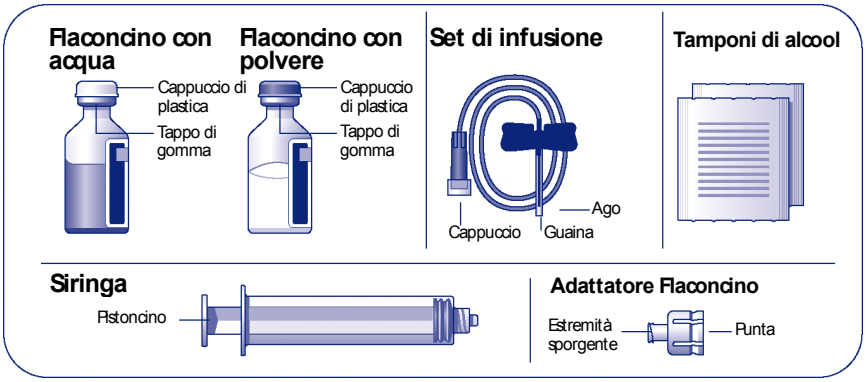
Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio e Produttore
Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd, Danimarca

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato l'ultima volta in

Altre fonti di informazione

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali: http://www.ema.europa.eu

ISTRUZIONI PER CHI USA NOVOSEVEN

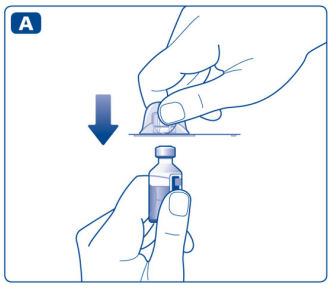


Preparazione della soluzione

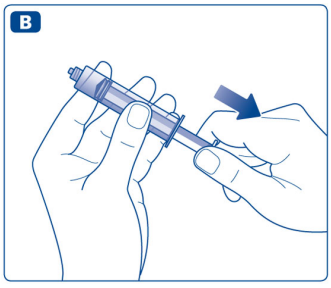
Si lavi le mani. Porti a temperatura ambiente (ma non al di sopra dei 37° C) i flaconcini di NovoSeven e di acqua sterile. Può ottenere ciò tenendo i flaconcini fra le mani. Tolga i cappucci di plastica dai due flaconcini. Se i cappucci sono mancanti o persi, non usi i flaconcini. Pulisca i tappi di gomma dei flaconcini con i tamponi di alcool e li lasci asciugare prima dell'uso.

A
Rimuova il sigillo protettivo dall'adattatore del flaconcino senza togliere dall'adattatore il cappuccio protettivo. Agganci l'adattatore al flaconcino di acqua. Faccia attenzione a non toccare la punta dell'adattatore.

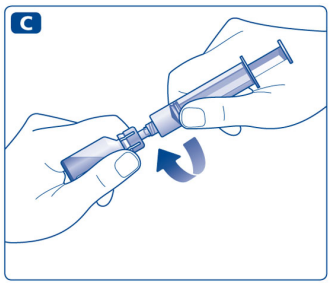
Una volta agganciato, rimuova il cappuccio protettivo dall'adattatore del flaconcino.



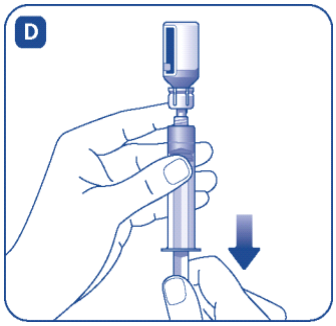
B
Tiri all'indietro lo stantuffo per aspirare un volume di aria corrispondente alla quantità di acqua nel flaconcino di acqua (ml corrisponde a cc sulla siringa).



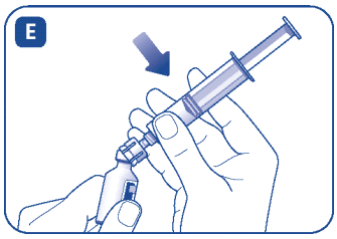
C
Avviti la siringa saldamente all'adattatore del flaconcino sul flaconcino di acqua. Inietti l'aria nel flaconcino premendo lo stantuffo fino ad avvertire una netta resistenza.



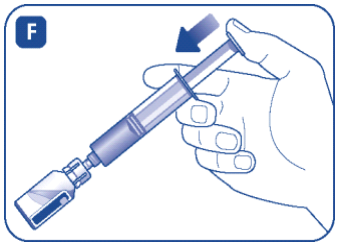
D
Tenendo il flaconcino capovolto, aspiri l'acqua nella siringa.



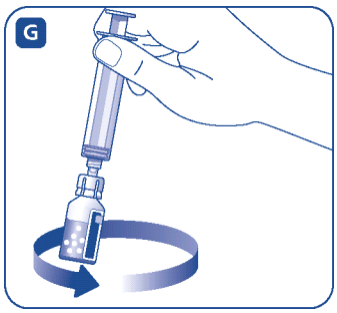
E
Rimuovere il flaconcino vuoto inclinando la siringa con l’adattatore agganciato.



F
Agganci l’adattatore, ancora attaccato alla siringa, al flaconcino contenente la polvere. Tenga la siringa leggermente inclinata con il flaconcino rivolto verso il basso. Spinga il pistoncino lentamente per iniettare l’acqua nel flaconcino con la polvere. Si assicuri che il getto dell’acqua non vada direttamente sulla polvere di NovoSeven per evitare la formazione di schiuma.



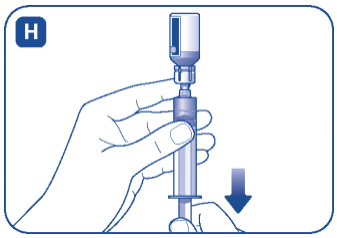
G
Faccia ruotare delicatamente il flaconcino fino a quando tutta la polvere non si sia sciolta. Non agiti il flaconcino perché ciò determina la formazione di schiuma. Controlli che la soluzione iniettabile non presenti eventuali particelle visibili non disciolte ed alterazioni di colore. Se nota una di queste condizioni, non utilizzi il prodotto.



Anche se NovoSeven è stabile per 24 ore dopo la sua preparazione, si consiglia di utilizzarlo subito, per evitare il rischio di infezione. Se non è utilizzato immediatamente, deve essere conservato in frigorifero, a una temperatura compresa tra 2°C e 8°C, per un massimo di 24 ore. Conservi la soluzione iniettabile solo su consiglio del medico.

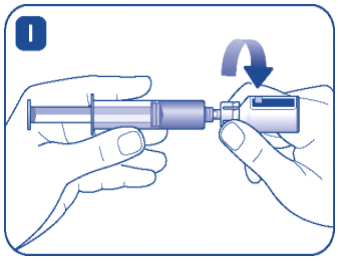
Somministrazione della soluzione

H
Si assicuri che il pistoncino rimanga premuto completamente prima che la siringa sia capovolta (potrebbe essere spinto in fuori dalla pressione nella siringa). Tenga la siringa con il flaconcino capovolto e tiri il pistoncino per aspirare tutta la soluzione nella siringa.

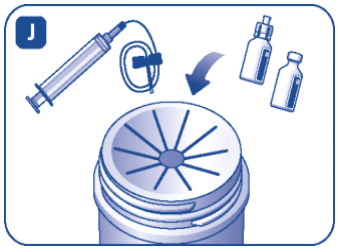


I
Sviti l'adattatore insieme al flaconcino vuoto.

NovoSeven è ora pronto per essere iniettato. Segua la procedura di iniezione come da istruzioni fornite dal personale sanitario.



J
Getti la siringa, l'adattatore, i flaconcini, il set di infusione e qualsiasi prodotto non utilizzato in appositi contenitori come istruito dal personale sanitario.



Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

NovoSeven 1 mg (50 KUI) polvere e solvente per soluzione iniettabile
NovoSeven 2 mg (100 KUI) polvere e solvente per soluzione iniettabile
NovoSeven 5 mg (250 KUI) polvere e solvente per soluzione iniettabile
NovoSeven 8 mg (400 KUI) polvere e solvente per soluzione iniettabile

eptacog alfa (attivato)

Legga attentamente questo foglio prima di eseguire questa iniezione perché contiene importanti informazioni per lei.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei . Non lo dia mai ad altri, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perchè potrebbe essere pericoloso.
- Se manifesta uno qualsiasi degli effetti indesiderati, informi il medico. Ciò riguarda la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è NovoSeven e a che cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare NovoSeven
3. Come usare NovoSeven
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare NovoSeven
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Sul retro della pagina**:** istruzioni per chi utilizza NovoSeven

1. Che cos'è NovoSeven e ache cosa serve

NovoSeven è un fattore della coagulazione del sangue. Quando i fattori di coagulazione presenti nel corpo non funzionano, questo farmaco induce la coagulazione del sangue nel punto in cui si verifica un'emorragia.

NovoSeven è utilizzato per il trattamento di emorragie e per prevenire un sanguinamento eccessivo a seguito di un intervento chirurgico o di altri trattamenti importanti. Il trattamento precoce con NovoSeven riduce la quantità e la durata dei sanguinamenti, inclusi i sanguinamenti articolari. Questo riduce la necessità di ospedalizzazione e l'assenza dal posto di lavoro e da scuola.
E' utilizzato in alcuni gruppi di persone:
- *Se è emofilico sin dalla nascita* e se non risponde in modo normale al trattamento con i fattori VIII o IXdella coagulazione
- Se ha una *emofilia acquisita*
- Se ha una *carenza di Fattore VII*
- Se ha una *tromboastenia di Glanzmann* (un disordine della coagulazione) e le sue condizioni non possono essere trattate efficacemente con una trasfusione piastrinica.

2. Cosa deve sapere prima di usare NovoSeven

Non usi NovoSeven
- Se è allergico a eptacog alfa (principio attivo di NovoSeven) o ad uno qualsiasi degli eccipienti contenuti nel medicinale (elencati nel paragrafo 6).
- Se è allergico alle proteine bovine, di topo o di criceto (come ad esempio il latte di mucca).

► Se si manifesta uno qualsiasi di questi casi, non usi NovoSeven. Si rivolga al medico.

Avvertenze e precauzioni

Prima del trattamento con NovoSeven, faccia attenzione a ciò che le dice il medico:
- Se si è recentemente sottoposto a intervento chirurgico
- Se ha subìto recentemente una lesione da schiacciamento
- Se le dimensioni delle arterie sono ridotte a causa di una malattia (aterosclerosi)
- Se ha un aumento del rischio della formazione di coaguli del sangue (trombosi)
- Se ha un grave disturbo epatico
- Se soffre di una grave infezione del sangue
- Se è predisposto a *coagulazione intravascolare disseminata* (DIC, una condizione per cui si sviluppano coaguli nei vasi sanguigni) deve essere seguito attentamente.

► Se rientra in una qualsiasi delle condizioni descritte, contatti il medico prima di eseguire l'iniezione.

Altri medicinali e NovoSeven
Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto, o dovrebbe assunere qualsiasi altro medicinale.

Non usi NovoSeven contemporaneamente al *concentrato del complesso protrombinico* o al rFXIII. Parli con il medico prima di usare NovoSeven se fa anche uso di prodotti con fattore VIII e IX.

Vi è una esperienza limitata sull'uso di NovoSeven in associazione con altri medicinali chiamati *farmaci antifibrinolitici* (come per esempio acido aminocaproico e acido tranexamico) usati anch'essi per il controllo delle emorragie. Parli con il medico prima di assumere NovoSeven con questi medicinali.

Gravidanza, allattamento e fertilità
Se è incinta o se sta allattando, o se sta programmandouna gravidanza chieda consiglio al medico prima di usare NovoSeven.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
Non vi sono studi sull'effetto di NovoSeven e la capacità di guidare veicoli e utilizzare macchinari. Tuttavia non c'è nessuna motivazione clinica per pensare che possa avere effetto su tale capacità.

NovoSeven contiene saccarosio
NovoSeven contiene lo zucchero saccarosio composto da fruttosio e glucosio. Se le è stato detto dal medico che è intollerante al saccarosio,fruttosio o glucosio, o che non è in grado di assimilarli appropriamente, contatti il medico prima di assumere NovoSeven.

3. Come usare NovoSeven

NovoSeven polvere deve essere ricostituito con il solvente e iniettato in vena. Per istruzioni dettagliate veda il retro del foglietto illustrativo.

Quando trattarsi
Cominci il trattamento dell'emorragia il più presto possibile, idealmente entro le prime 2 ore.
- In caso di emorragia lieve o moderata, deve trattarsi il più presto possibile, idealmente a casa.
- In caso di emorragia grave, deve contattare il medico. Normalmente le emorragie gravi sono trattate in ospedale e lei può somministrarsi la prima dose di NovoSeven durante il tragitto verso l'ospedale.

Non prosegua il trattamento per oltre 24 ore senza consultare il medico
- Ogni volta che usa NovoSeven, informi il medico o l'ospedale appena possibile.

- Se non è possibile controllare l'emorragia entro 24 ore, contatti il medico immediatamente. Avrà bisogno di un trattamento ospedaliero.

Dose
La prima dose deve essere somministrata il più presto possibile dopo l'inizio dell'emorragia. Consulti il medico per informazioni su quando e per quanto tempo effettuare le somministrazioni.
La dose verrà stabilita dal medico, sulla base del suo peso corporeo, delle condizioni e del tipo di emorragia.
Per ottenere i migliori risultati, segua attentamente la dose prescritta. Il medico può cambiare la dose.

Se ha l'emofilia:
La dose in genere è di 90 microgrammi per ogni chilogrammo di peso: può ripetere l'iniezione ogni 2-3 ore fino a quando l'emorragia è sotto controllo.
Il medico può raccomandare una singola dose di 270 microgrammi per ogni chilogrammo del suo peso corporeo. Non vi è alcuna esperienza clinica riguardo alla somministrazione di questa singola dose nei pazienti oltre i 65 anni.

Se ha carenza di Fattore VII:
La dose è in genere compresa tra 15 e 30 microgrammi per ogni chilogrammo di peso corporeo, per ogni iniezione.

Se ha la tromboastenia di Glanzmann:
La dose usuale è di 90 microgrammi (compresa tra 80 e 120 microgrammi) per ogni chilogrammo di peso corporeo, per ogni iniezione.

Se prende più NovoSeven di quanto deve
Se si inietta troppo NovoSeven, consulti immediatamente il medico.

Se dimentica una iniezione di NovoSeven
Se ha dimenticato un'iniezione di NovoSeven, o se desidera interrompere il trattamento, consulti immediatamente il medico.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati gravi

Raro (*può interessare 1caso ogni 1000 dosi*)
- Allergia, ipersensibilità o reazioni anafilattiche. I segni possono includere, eruzioni cutanee, prurito, arrossamento, orticaria; difficoltà nella respirazione; sentirsi debole e stordito; gonfiore grave della lingua delle labbra o del sito di iniezione.
- Coaguli di sangue nelle arterie o nel cuore (che potrebbero causare un attacco di cuore o angina pectoris), nel cervello (che potrebbero causare ictus), o nell'intestino e nei reni. I segni possono includere forti dolori al torace, affanno, confusione, difficoltà nel parlare o nel muoversi (paralisi) o dolori addominali.

Non comuni (*può interessare 1 caso ogni 100 dosi*)
- Coaguli di sangue nelle vene dei polmoni, delle gambe, del fegato, dei reni o del sito di iniezione. I segni possono includere difficoltà nella respirazione, gonfiore e arrossamenti dolorosi delle gambe o dolori addominali.
- Mancanza di effetti o diminuzione di questi in risposta al trattamento.

► Se manifesta uno qualsiasi di questi effetti indesiderati, si rivolga al medico immediatamente. Lo informi che sta utilizzando NovoSeven.

Riferisca al medico se ha avuto in passato reazioni allergiche poiché potrebbe aver bisogno di essere seguito più attentamente. Nella grande maggioranza dei casi di coagulazione del sangue, i pazienti avevano una predisposizione ad eventi trombotici.

Altri effett indesiderati
(*può interessare 1 caso ogni 1000 dosi*)
- Nausea
- Mal di testa
- Cambiamenti in alcuni valori emato-epatici.

Altri effetti indesiderati non comuni
(*può interessare 1 caso ogni 100 dosi*)
- Reazioni allergiche come eruzione cutanea, prurito e orticaria.
- Febbre.

Segnalazione di effetti indesiderati

Se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato, informi il medico. Ciò include anche un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare NovoSeven

- Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini
- Non usare il medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola esterna e sulle etichette. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.
- Conservare polvere e solvente sotto 25°C
- Conservare polvere e solvente al riparo dalla luce
- Non congelare per evitare danni al flaconcino di solvente
- Utilizzare NovoSeven subito dopo aver ricostituito la polvere con il solvente per evitare infezioni. Se non utilizzato immediatamente dopo la ricostituzione, deve conservare il flaconcino con la siringa ancora attaccata in frigorifero tra 2°C e 8°C per non più di 24 ore. Non conservi la soluzione senza il parere del medico o dell'infermiere.
- Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedere al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene NovoSeven
- Il principio attivo è il fattore VIIa ricombinante della coagulazione (eptacog alfa attivato).
- Gli eccipienti nella polvere sono cloruro di sodio, calcio cloruro diidrato, glicilglicina, polisorbato 80, mannitolo, saccarosio, metionina, acido cloridrico, idrossido di sodio. I componenti del solvente sono istidina, acido cloridrico, idrossido di sodio, acqua per preparazioni iniettabili.

La polvere per soluzione iniettabile contiene: 1 mg/flaconcino (corrispondente a 50 KUI/flaconcino), 2 mg/flaconcino (corrispondente a 100 KUI/flaconcino), 5 mg/flaconcino (corrispondente a 250 KUI/flaconcino) o 8 mg/flaconcino (corrispondente a 400 KUI/flaconcino).
Dopo la ricostituzione 1 ml di soluzione contiene 1 mg di eptacog alfa (attivato).
1KUI equivale a 1000 UI (Unità Internazionali).

Descrizione dell'aspetto di NovoSeven e contenuto della confezione

Il flaconcino della polvere contiene polvere bianca e il flaconcino del solvente contiene una soluzione limpida incolore. La soluzione ricostituita è incolore. Non usare la soluzione ricostituita se si osserva formazione di particelle o alterazione di colore.

Ogni confezione di NovoSeven contiene:
- 1 flaconcino con polvere bianca per soluzione iniettabile
- 1 flaconcino con solvente per la ricostituzione

Dimensioni della confezione: 1 mg (50 KUI), 2 mg (100 KUI), 5 mg (250 KUI) e 8 mg (400 KUI). Si prega di fare riferimento alla scatola esterna per informazioni sul contenuto di ogni confezione in uso.

Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio e Produttore

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd, Danimarca

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato l'ultima volta in

Altre fonti di informazione

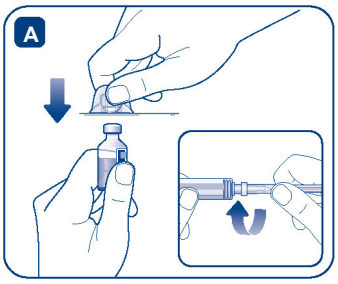
Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali: http://www.ema.europa.eu

ISTRUZIONI PER CHI USA NOVOSEVEN

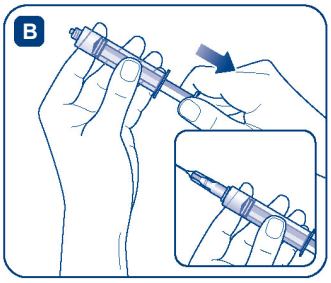
Preparazione della soluzione

Si lavi le mani. I flaconcini di NovoSeven polvere e solvente devono essere a temperatura ambiente alla ricostituzione. Tolga i cappucci di plastica dai due flaconcini. Se i cappucci sono mancanti o persi, non usi i flaconcini. Pulisca i tappi di gomma dei flaconcini con i tamponi di alcool e li lasci asciugare prima dell'uso. Utilizzi una siringa monouso di appropriate dimensioni e un adattatore, un ago di trasferimento (20 - 26G) o un altro dispositivo adatto.

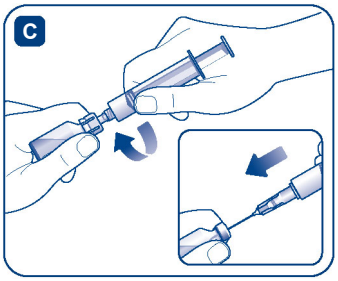
A
Rimuova la carta protettiva dall'adattatore senza togliere il cappuccio protettivo. Agganci l'adattatore al flaconcino del solvente. Una volta agganciato, rimuova il cappuccio protettivo. Faccia attenzione a non toccare l'estremità sporgente dell'adattatore. Se usa un ago di trasferimento, rimuova l'ago dall'involucro senza togliere il cappuccio protettivo. Avviti l'ago di trasferimento saldamente alla siringa.



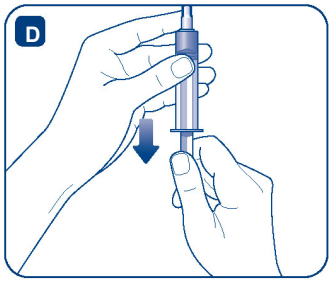
B
Tiri all'indietro lo stantuffo e aspiri nella siringa una quantità di aria corrispondente alla quantità di solvente contenuta nel flaconcino del solvente (ml corrisponde a cc sulla siringa).



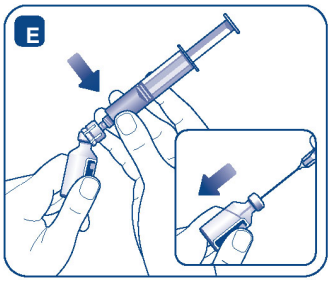
C
Avviti la siringa saldamente all'adattatore del flaconcino sul flaconcino del solvente. Se usa un ago di trasferimento, rimuova il cappuccio protettivo e inserisca l'ago di trasferimento nel tappo di gomma del flaconcino di solvente. Faccia attenzione a non toccare la punta dell'ago di trasferimento. Inietti l'aria nel flaconcino premendo lo stantuffo fino ad avvertire una netta resistenza.



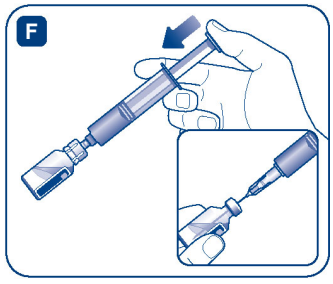
D
Tenga la siringa con il flaconcino del solvente capovolta. Se sta usando un ago di trasferimento, si assicuri che la punta dell'ago di trasferimento sia nel solvente. Tiri lo stantuffo per aspirare il solvente nella siringa.



E
Rimuova il flaconcino del solvente vuoto. Se sta usando un adattatore del flaconcino, inclini la siringa per rimuoverlo dal flaconcino.

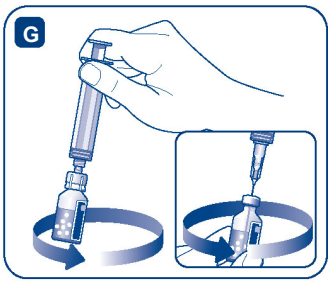


F
Agganci la siringa con l'adattatore o l'ago di trasferimento al flaconcino contenente la polvere. Se sta usando un ago di trasferimento, si assicuri di perforare il centro del tappo di gomma. Tenga la siringa leggermente inclinata con il flaconcino rivolto verso il basso. Spinga lo stantuffo lentamente per iniettare il solvente nel flaconcino con la polvere. Si assicuri che il getto del solvente non vada direttamente sulla polvere di NovoSeven per evitare la formazione di schiuma.



G
Faccia ruotare delicatamente il flaconcino fino a quando tutta la polvere non si sia sciolta. Non agiti il flaconcino perché ciò determina la formazione di schiuma. Controlli che la soluzione iniettabile non presenti eventuali particelle visibili non disciolte ed alterazioni di colore. Se nota una di queste

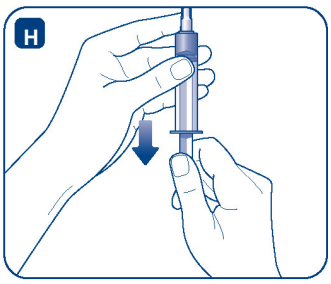
condizioni, non utilizzi il prodotto. NovoSeven ricostituito è una soluzione limpida e incolore. Tenga l'adattatore o l'ago agganciato al flaconcino.



Anche se NovoSeven è stabile per 24 ore dopo la sua preparazione, deve utilizzarlo subito, per evitare il rischio di infezione. Se non è utilizzato immediatamente, deve essere conservato in frigorifero, a una temperatura compresa tra 2°C e 8°C, per un massimo di 24 ore. Conservi la soluzione iniettabile solo su consiglio del medico.

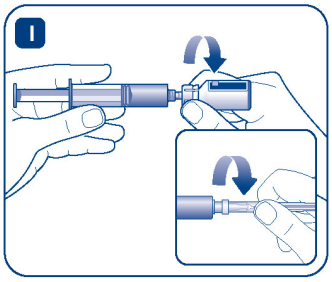
Somministrazione della soluzione

H
Si assicuri che il pistoncino rimanga premuto completamente prima che la siringa sia capovolta (potrebbe essere spinto in fuori dalla pressione nella siringa). Se sta usando un ago di trasferimento, si assicuri che la punta dell'ago sia nella soluzione. Tenga la siringa con il flaconcino capovolto e tiri il pistoncino per aspirare tutta la soluzione nella siringa.

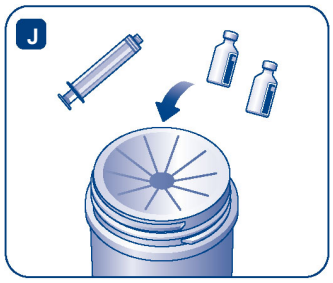


I
Se usa un adattatore, sviti l'adattatore insieme al flaconcino vuoto. Se usa un ago di trasferimento, rimuova l'ago dal flaconcino, rimetta il cappuccio dell'ago, e sviti l'ago dalla siringa.

NovoSeven è ora pronto per essere iniettato. Segua la procedura di iniezione come da istruzioni fornite dal personale sanitario.



J
Getti la siringa, l'adattatore, i flaconcini, qualsiasi prodotto non utilizzato e altri materiali di scarto in appositi contenitori come indicato dal personale sanitario.


J

Foglio illustrativo: Informazioni per l'utilizzatore

NovoSeven 1 mg (50 KUI) polvere e solvente per soluzione iniettabile
NovoSeven 2 mg (100 KUI) polvere e solvente per soluzione iniettabile
NovoSeven 5 mg (250 KUI) polvere e solvente per soluzione iniettabile
NovoSeven 8 mg (400 KUI) polvere e solvente per soluzione iniettabile

eptacog alfa (attivato)

Legga attentamente questo foglio prima di eseguire questa iniezione, perché contiene importanti informazioni per lei.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia mai ad altrianche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perchè potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta uno qualsiasi degli effetti indesiderati, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cosa è NovoSeven e a che cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare NovoSeven
3. Come usare NovoSeven
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare NovoSeven
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Sul retro della pagina: istruzioni su come usare NovoSeven

1. Che cosa è NovoSeven e a che cosa serve

NovoSeven è un fattore della coagulazione del sangue. Quando i fattori di coagulazione presenti nel corpo non funzionano, questo farmaco induce la coagulazione del sangue nel punto in cui si verifica un'emorragia.

NovoSeven è utilizzato per il trattamento di emorragie e per prevenire un sanguinamento eccessivo a seguito di un intervento chirurgico o di altri importanti trattamenti. Il trattamento precoce con NovoSeven riduce la quantità e la durata dei sanguinamenti, inclusi i sanguinamenti articolari. Questo riduce la necessità di ospedalizzazione e l'assenza dal posto di lavoro e da scuola.
E' utilizzato in alcuni gruppi di persone:
- *Se è emofilico sin dalla nascita* e se non risponde in modo normale al trattamento con i fattori VIII o IX della coagulazione
- Se ha una *emofilia acquisita*
- Se ha una *carenza di Fattore VII*
- Se ha una *tromboastenia di Glanzmann* (un disordine della coagulazione) e le sue condizioni che non possono essere trattate efficacemente con una trasfusione piastrinica.

2. Cosa deve sapere prima di usare NovoSeven

Non usi NovoSeven
- Se è allergico a eptacog alfa (principio attivo di NovoSeven) o ad uno qualsiasi degli eccipienti contenuti nel medicinale (elencati nel paragrafo 6).
- Se è allergico alle proteine bovine, di topo o di criceto (come ad esempio al latte di mucca).

► Se si manifesta uno qualsiasi di questi casi, non usi NovoSeven. Si rivolga al medico.

Avvertenze e precauzioni

Prima del trattamento con NovoSeven, faccia attenzione a ciò che le dice il medico:
- Se si è recentemente sottoposto a intervento chirurgico
- Se ha subìto recentemente una lesione da schiacciamento
- Se le dimensioni delle arterie sono ridotte a causa di una malattia
- Se ha un aumento del rischio della formazione di coaguli del sangue (trombosi)
- Se ha un grave disturbo epatico
- Se soffre di una grave infezione del sangue
- Se è predisposto a *coagulazione intravascolare disseminata* (DIC, una condizione per cui si sviluppano coaguli nei vasi sanguigni) deve essere seguito attentamente.

► Se rientra in una qualsiasi delle condizioni descritte, contatti il medico prima di eseguire l'iniezione.

Altri medicinali e NovoSeven
Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o dovrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Non usi NovoSeven contemporaneamente al *concentrato di complesso protrombinico* o al rFXIII. Parli con il medico prima di usare NovoSeven se fa anche uso di prodotti con fattore VIII e IX.

Vi è una esperienza limitata sull'uso di NovoSeven in associazione con medicinali chiamati *farmaci antifibrinolitici* (come per esempio acido aminocaproico e acido tranexamico) usati anch'essi per il controllo delle emorragie. Parli con il medico prima di assumere NovoSeven con questi medicinali.

Gravidanza, allattamento e fertilità
Se è incinta o se sta allattando, o se sta programmando una gravidanza chieda consiglio al medico prima di usare NovoSeven.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
Non vi sono studi sull'effetto di NovoSeven e la capacità di guidare veicoli e utilizzare macchinari. Tuttavia non c'è nessuna motivazione clinica per pensare che possa avere effetto su tale capacità.

NovoSeven contiene saccarosio
NovoSeven contiene lo zucchero saccarosio composto da fruttosio e glucosio. Se le è stato detto dal medico che è intollerante al saccarosio,fruttosio o glucosio, o che non è in grado di assimilarli appropriamente, contatti il medico prima di assumere NovoSeven.

3. Come usare NovoSeven

NovoSeven polvere deve essere ricostituito con il solvente e iniettato in vena. Per istruzioni dettagliate veda il retro del foglio illustrativo.

NovoSeven polvere deve essere miscelato con il solvente e iniettato in vena. Per istruzioni dettagliate veda il retro del foglietto illustrativo.

Quando trattarsi
Cominci il trattamento dell'emoragia il più presto possibile, idealmente entro le prime 2 ore.
- In caso di emorragia lieve o moderata, deve trattarsi il più presto possibile, idealmente a casa.
- In caso di emorragia grave, deve contattare il medico. Normalmente le emorragie gravi sono trattate in ospedale e lei può somministrarsi la prima dose di NovoSeven durante il tragitto verso l'ospedale.

Non prosegua il trattamento per oltre 24 ore senza consultare il medico:
- Ogni volta che usa NovoSeven, informi il medico o l'ospedale appena possibile.

- Se non è possibile controllare l'emorragia entro 24 ore, contatti il medico immediatamente. Avrà bisogno di un trattamento ospedaliero.

Dose
La prima dose deve essere somministrata il più presto possibile dopo l'inizio dell'emorragia. Consulti il medico per informazioni su quando e per quanto tempo effettuare le somministrazioni.
La dose verrà stabilita dal medico, sulla base del suo peso corporeo e delle sue condizioni e del tipo di emorragia.
Per ottenere i migliori risultati, segua attentamentela dose prescritta. Il medico può cambiare la dose.

Se ha l'emofilia:
La dose in genere è di 90 microgrammi per ogni chilogrammo di peso: può ripetere l'iniezione ogni 2-3 ore fino a quando l'emorragia è sotto controllo.
Il medico può raccomandare una singola dose di 270 microgrammi per ogni chilogrammo del suo peso corporeo. Non vi è alcuna esperienza clinica riguardo alla somministrazione di questa singola dose nei pazienti oltre i 65 anni.

Se ha carenza di Fattore VII:
La dose è in genere compresa tra 15 e 30 microgrammi per ogni chilogrammo di peso corporeo, per ogni iniezione.

Se ha la tromboastenia di Glanzmann:
La dose usuale è di 90 microgrammi (compresa tra 80 e 120 microgrammi) per ogni chilogrammo di peso corporeo, per ogni iniezione.

Se prende più NovoSeven di quanto deve
Se si inietta troppo NovoSeven, consulti immediatamente il medico.

Se dimentica una iniezione di NovoSeven
Se ha dimenticato un'iniezione di NovoSeven, o se desidera interrompere il trattamento, consulti immediatamente il medico.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali questo medicinale, può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati gravi

Raro (*può interessare 1 caso ogni 1000 dosi*)
- Allergia, ipersensibilità o reazioni anafilattiche. I segni possono includere, eruzioni cutanee, prurito, arrossamento, orticaria; difficoltà nella respirazione; sentirsi debole e stordito; gonfiore grave della lingua delle labbra o del sito di iniezione.
- Coaguli di sangue nelle arterie o nel cuore (che potrebbero causare un attacco di cuore o angina pectoris), nel cervello (che potrebbero causare ictus), o nell'intestino e nei reni. I segni possono includere forti dolori al torace, affanno, confusione, difficoltà nel parlare o nel muoversi (paralisi) o dolori addominali.

Non comuni (*può interessare 1 caso ogni 100 dosi*)
- Coaguli di sangue nelle vene dei polmoni, delle gambe, del fegato, dei reni o del sito di iniezione. I segni possono includere difficoltà nella respirazione, gonfiore e arrossamenti dolorosi delle gambe o dolori addominali.
- Mancanza di effetti o diminuzione di questi in risposta al trattamento.

► Se manifesta uno qualsiasi di questi effetti indesiderati, si rivolga al medico immediatamente. Lo informi che sta utilizzando NovoSeven.

Riferisca al medico se ha avuto in passato reazioni allergiche poiché potrebbe aver bisogno di essere seguito più attentamente. Nella grande maggioranza dei casi di coagulazione del sangue, i pazienti avevano una predisposizione ad eventi trombotici.

Altri effett indesiderati
(*può interessare 1 caso ogni 1000 dosi*)
- Nausea
- Mal di testa
- Cambiamenti in alcuni valori emato-epatici.

Altri effetti indesiderati non comuni
(*può interessare 1 caso ogni 100 dosi*)
- Reazioni allergiche come eruzione cutanea, prurito e orticaria.
- Febbre.

Segnalazione di effetti indesiderati

Se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato, informi il medico. Ciò include anche un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare NovoSeven

- Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini
- Non usare questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola esterna e sulle etichette. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.
- Conservare polvere e solvente sotto 25°C.
- Conservare polvere e solvente al riparo dalla luce.
- Non congelare per evitare danni alla siringa preriempita.
- Utilizzare NovoSeven subito dopo aver ricostituito la polvere con il solvente per evitare infezioni. Se non utilizzato immediatamente dopo la ricostituzione, deve conservare il flaconcino con l'adattatore e la siringa ancora attaccata in frigorifero tra 2°C e 8°C per non più di 24 ore. Non congeli la soluzione miscelata di NovoSeven e la protegga dalla luce. Non conservi la soluzione senza il parere del medico o dell'infermiere.
- Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedere al farmacista • come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene NovoSeven
- Il principio attivo è il fattore VIIa ricombinante della coagulazione (eptacog alfa attivato).
- Gli eccipienti nella polvere sono cloruro di sodio, calcio cloruro diidrato, glicilglicina, polisorbato 80, mannitolo, saccarosio, metionina, acido cloridrico, idrossido di sodio. I componenti del solvente sono istidina, acido cloridrico, idrossido di sodio, acqua per preparazioni iniettabili.

La polvere per soluzione iniettabile contiene: 1 mg/flaconcino (corrispondente a 50 KUI/flaconcino), 2 mg/flaconcino (corrispondente a 100 KUI/flaconcino), 5 mg/flaconcino (corrispondente a 250 KUI/flaconcino) o 8 mg/flaconcino (corrispondente a 400 KUI/flaconcino).
Dopo la ricostituzione 1 ml di soluzione contiene 1 mg di eptacog alfa (attivato).
1KUI equivale a 1000 UI (Unità Internazionali).

Descrizione dell’aspetto di NovoSeven e contenuto della confezione
Il flaconcino della polvere contiene polvere bianca e la siringa preriempita contiene una soluzione limpida incolore. La soluzione ricostituita è incolore. Non usare la soluzione ricostituita se si osserva formazione di particelle o alterazione di colore.

Ogni confezione di NovoSeven contiene:
- 1 flaconcino con polvere bianca per soluzione iniettabile
- 1 adattatore per flaconcino
- 1 siringa preriempita con solvente per la ricostituzione
- 1 stantuffo

Dimensioni della confezione: 1 mg (50 KUI), 2 mg (100 KUI), 5 mg (250 KUI) e 8 mg (400 KUI).
Si prega di fare riferimento alla scatola esterna per informazioni sul contenuto di ogni confezione in uso.

Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio e Produttore

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd, Danimarca

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato l'ultima volta in

Altre fonti di informazione

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell’Agenzia Europea dei Medicinali: http://www.ema.europa.eu

Istruzioni su come usare NovoSeven

LEGGA ATTENTAMENTE QUESTE ISTRUZIONI PRIMA DI USARE NOVOSEVEN

NovoSeven è fornito in polvere. Prima dell'iniezione (somministrazione) deve ricostituirla con il solvente fornito nella soluzione di istidina. NovoSeven ricostituito deve essere iniettato in vena (iniezione endovenosa). Il materiale contenut stato progettato per ricostituire ed iniettare NovoSeven.

Avrà bisogno anche di un set di infusione (tubicino ed ago a farfalla), tamponi sterili imbevuti di alcool, garze e cerotti. Questi dispositivi non sono inclusi nella confezione di NovoSeven.

Non usi il materiale senza una formazione adeguata da parte del medico o dell'infermiere.

L**avi sempre le mani e si assicuri che l'area circostante sia pulita.**

Quando prepara e inietta il medicinale direttamente in vena, è importante **usare una tecnica asettica e in assenza di germi.** Una tecnica non appropriata potrebbe introdurre germi che possono causare infezioni**.**

Non apra il materiale fino a quando non è pronto ad usarlo.

Non usi il materiale se è caduto o se è danneggiato. Usi invece una nuova confezione.

Non usi il materiale se è scaduto. Usi invece una nuova confezione. La data di scadenza è stampata dopo 'SCAD' sulla confezione esterna, sul flaconcino, sull'adattatore e sulla siringa preriempita.

Non usi il materiale se sospetta che sia contaminato. Usi invece una nuova confezione.

Non getti nessun elemento fino a quando non ha iniettato la soluzione ricostituita.

Il materiale è solo per singolo uso.

Contenuto

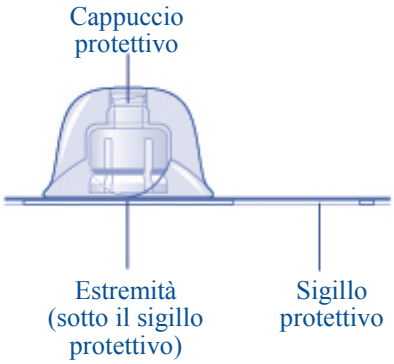
La confezione contiene:

- 1 flaconcino con NovoSeven polvere
- 1 adattatore per flaconcino
- 1 siringa preriempita con solvente
- 1 stantuffo (posto sotto la siringa)

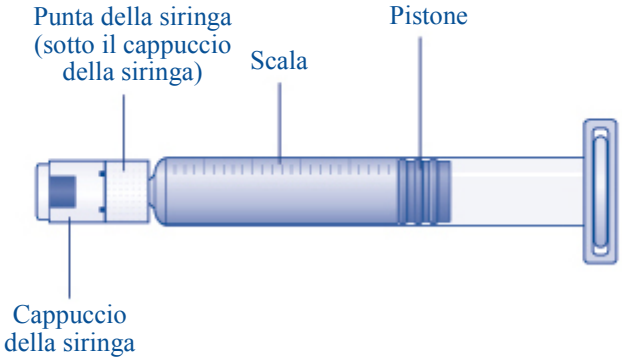
Overwiev

Flaconcino con NovoSeven polvere

Adattatore per flaconcino



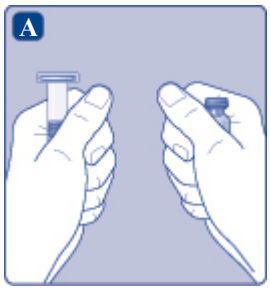
Siringa preriempita con solvente

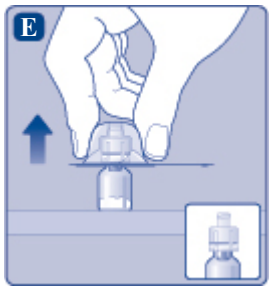


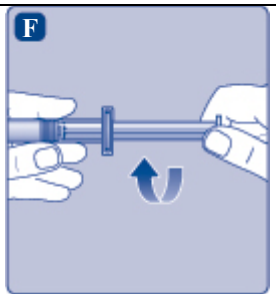
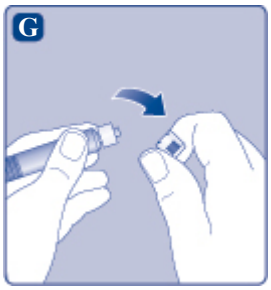
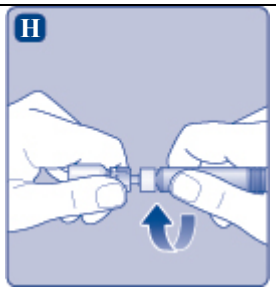
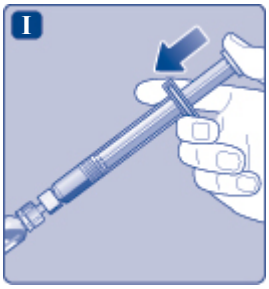
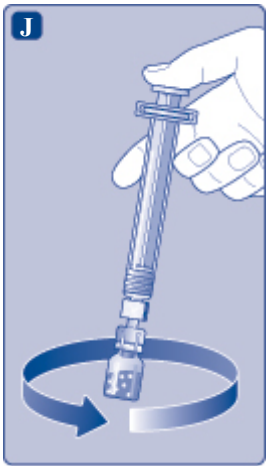
Stantuffo

1. Preparare il flaconcino e la siringa

- **Estragga il numero di confezioni di NovoSeven di cui ha bisogno.**
- **Controlli la data di scadenza.**
- **Controlli il nome, dosaggio e colore** della confezione**,** per assicurarsi che contenga il giusto prodotto.
- **Lavi le mani** e le asciughi adeguatamente con un asciugamano pulito o con un asciugatore per mani.
- Prenda il flaconcino, l'adattore per flaconcino e la siringa preriempita dalla scatola. **Lasci lo stantuffo intatto nella confezione.**
- **Porti il flaconcino e la siringa a temperatura**



ambiente (non sopra 37°C**)**. Può fare questo tenendoli tra le mani fino a quando non sente che sono caldi come le mani. • **Non usi un altro metodo per scaldare** il flaconcino e la siringa preriempita.	
• **Rimuova il cappuccio di plastica** dal flaconcino. **Se il cappuccio di gomma è allentato o mancante, non usi il flaconcino.** • **Pulisca il tappo di gomma** con un tampone sterile imbevuto di alcool e lo lasci asciugare all'aria per alcuni secondi prima dell'uso per assicurarsi il più velocemente possibile che sia privo di germi. • **Non tocchi il tappo di gomma con le dita per evitare il trasferimento di germi.**	
2. Agganci l'adattatore per flaconcino • **Rimuova il sigillo protettivo** dall'adattatore per flaconcino. **Se il sigillo protettivo non è chiuso ermeticamente o è rotto, non usi l'adattatore.** **Non estragga l'adattatore dal cappuccio protettivo.** **Non tocchi l'estremità dell'adattatore con le dita.** Se tocca l'estremità dell'adattatore per flaconcino, ci potrebbe essere il trasferimento di germi.	
• **Posizioni il flaconcino su una superficie piana e solida.** • **Ruoti il sigillo protettivo,** e agganci l'adattatore sul flaconcino. **Una volta attaccato, non rimuova l'adattatore dal flaconcino.**	
• **Prema** leggermente **il cappuccio protettivo** con il pollice e l'indice come mostrato. **Rimuova** il cappuccio protettivo dall'adattatore. **Non sollevi l'adattatore dal flaconcino** quando rimuove il cappuccio protettivo.	
3. Agganciare lo stantuffo e la siringa	

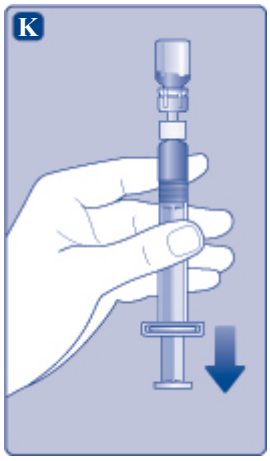
• Prenda lo stantuffo dall'estremità finale e lo estragga dalla confezione. **Non tocchi i lati e la filettatura dello stantuffo.** Se tocca i lati o la filettatura, ci potrebbe essere il trasferimento di germi. • Inserisca **immediatamente** lo stantuffo nella siringa, avvitandolo in senso orario all'interno della siringa preriempita fino a quando non avverte una resistenza.	
• **Rimuova il cappuccio della siringa** dalla siringa preriempita piegando verso il basso fino alla rottura. **Non tocchi la punta della siringa sotto il cappuccio della siringa.** Se tocca la punta della siringa, ci potrebbe essere il trasferimento di germi. **Se il cappuccio della siringa è allentato o mancante, non usi la siringa preriempita.**	
• **Avviti la siringa preriempita con attenzione** sull'adattatore fino a quando non avverte una resistenza.	
4. Ricostituisca la polvere con il solvente • **Tenga la siringa preriempita leggermente inclinata** con il flaconcino rivolto verso il basso. • **Prema lo stantuffo per** iniettare tutto il solvente nella flaconcino.	
• **Tenga lo stantuffo premuto a fondo e ruoti delicatamente** il flaconcino fino a quando la polvere non si scioglie. **Non agiti il flaconcino poichè questo causa formazione di schiuma.** • **Controlli la soluzione ricostituita.** Deve essere incolore. **Se nota particelle visibili o alterazioni del colore, non la usi.** Usi invece una nuova confezione.	

Usi NovoSeven ricostituito immediatamente per evitare infezioni.

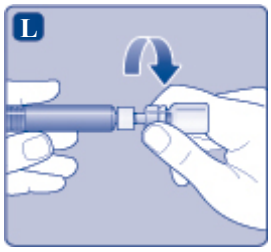
Se non può usarlo subito, veda paragrafo 5 *Come conservare NovoSeven* sull'altro lato di questo foglio illustrativo. Non conservi la soluzione ricostituita senza il consiglio del medico o dell'infermiere.

(I)
Se la sua dose richiede più di un flaconcino, ripeta i punti da **A** a **J** con gli altri flaconcini, adattatori e siringhe preriempite fino a quando non raggiunge la dose di cui ha bisogno.

- **Tenga lo stantuffo premuto a fondo.**
- **Ruoti la siringa** con il flaconcino rivolto verso il basso.
- **Smetta di premere lo stantuffo e lo lasci tornare indietro** da solo mentre la soluzione ricostituita riempie la siringa.
- **Tiri leggermente indietro lo stantuffo** per aspirare la soluzione ricostituita nella siringa.
- Se ha bisogno solo di una parte della soluzione ricostituita,,usi la scala sulla siringa per vedere quanta soluzione aspira,come da istruzioni fornite dal medico o dall'infermiere.
- Se, a questo punto, c'è troppa aria nella siringa, inietti l'aria nel flaconcino.
- Tenendo il flaconcino verso il basso, **picchietti delicatamente la siringa** per far salire eventuali bolle d'aria verso l'alto**.**
- **Spinga lentamente lo stantuffo** fino a quando tutte le bolle d'aria siano salite.



- **Sviti l'adattatore** con il flaconcino.
- **Non tocchi la punta della siringa.** Se tocca la punta della siringa, ci potrebbe essere il trasferimento di germi.



Iniettare NovoSeven con la siringa preriempita attraverso connettori senza ago per cateteri venosi centrali

Attenzione: la siringa preriempita è di vetro ed è stata progettata per essere compatibile con i connettori standard luer-lock. Alcuni connettori senza ago con una punta interna, sono incompatibili con le siringhe preriempite. Questa incompatibilità potrebbe impedire la somministrazione del farmaco e/o determinare danni al connettore senza ago.

Segua le istruzioni per l'uso dei connettori senza ago. La somministrazione attraverso un connettore senza ago potrebbe richiedere il prelievo della soluzione ricostituita in una siringa di plastica standard luer-lock da 10 ml. Questo passaggio deve essere fatto dopo il punto J.

5. Inietti la soluzione ricostituita

NovoSeven è ora pronto per iniettarlo in vena.

- Inietti la soluzione ricostituita secondo le istruzioni del medico o dell'infermiere.

- Inietti lentamente per 2 - 5 minuti.

Inietti la soluzione attraverso un sistema di accesso venoso centrale (CVC) come ad esempio un catetere venoso centrale o un port sottocutaneo:

- Usi una tecnica asettica e in assenza di germi. Segua le istruzioni sull'uso del connettore e del catetere venoso centrale (CVC) come suggerito dal medico o dall'infermiere.
- L'iniezione all'interno di un CVC richiede l'uso di una siringa sterile da 10 ml per il prelievo della soluzione ricostituita.
- Se il tubicino del CVC ha bisogno di essere lavato prima o dopo l'iniezione con NovoSeven, usi una soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/ml.

Smaltimento

- **Dopo l'iniezione**, getti la siringa con il set di infusione, il flaconcino con l'adattatore, NovoSeven non utilizzato e altri materiali di scarto come indicato dal medico o dall'infermiere.

- Non li getti insieme ai rifiuti domestici.

Non smonti il materiale prima dello smaltimento.

Non riusi il materiale.